FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année 1960 - N° 69

La Lipomatose Symétrique Bilatérale

A propos d'un cas, aspect biochimique de cette affection

THESE

PRESENTEE A LA

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 30 Mai 1960

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Jean-Charles HENRY

Né le 19 Avril 1932 à CHAMBERY (Savoie)

Imprimerie Générale Lyonnaise
32, cours Gambetta, 32 - LYON

1960

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550014_0010

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année 1960 - N° 69

La Lipomatose Symétrique Bilatérale

A propos d'un cas, aspect biochimique de cette affection

THESE

PRESENTEE A LA

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 30 Mai 1960

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Jean-Charles HENRY

Né le 19 Avril 1932 à CHAMBERY (Savoie)

Imprimerie Générale Lyonnaise
32, cours Gambetta, 32 - LYON

1960

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

LA LIPOMATOSE SYMETRIQUE BILATERALE

A PROPOS D' UN CAS, ASPECT BIOCHIMIQUE DE CETTE AFFECTION

par le Docteur J.C. HENRY
Ancien Interne des Hôpitaux Régionaux de
LYON

A mes Parents,

En témoignage de mon affection et de ma reconnaissance .

A ma fiancée,

A ma soeur,

A tous les miens,

A mes amis.

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur ENSELME,

Professeur de Chimie Biologique à la Faculté.

Il nous a accueilli dans son laboratoire avec une grande bienveillance, et a guidé nos premiers pas vers la Chimie Biologique.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la Présidence de notre Thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A nos Juges :

Monsieur le Professeur Agrégé P. MONNET
Médecin des Hôpitaux.

Monsieur le Professeur Agrégé J. FRANCILLON
Chirurgien des Hôpitaux

Monsieur le Docteur J. THIVOLET
Maître de Conférences-Agrégé

Hommages respectueux

A Monsieur le Docteur BLANCHARD,

A maintes reprises il a fait preuve à notre égard d'une sympathie, d'une bonté et d'un dévouement exceptionnels.

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail.

Qu'il trouve ici un faible témoignage de notre immense gratitude.

A Monsieur le Docteur GILBERTAS,

Nous lui devons la vie.

Aucun mot, aucune phrase, ne pourrait traduire nos sentiments à son égard.

Il nous a toujours manifesté une sympathie à laquelle nous sommes très sensible.

Nous ne pouvons que l'assurer de notre reconnaissance et de notre gratitude infinies.

A Monsieur le Docteur TRUCHET,

Il nous a prodigué ses soins éclairés et attentifs.

Au cours de notre Internat nous avons eu le privilège de bénéficier de son enseignement et nous avons été sensible à la bienveillance dont il a toujours fait preuve à notre égard.

Nous tenons à l'assurer de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur REYNAUD,

Il fut notre premier maître à l'Internat et nous a réservé un accueil cordial dans son service.

Nous l'en remercions et l'assurons de notre vive reconnaissance pour l'enseignement que nous lui devons.

A Monsieur le Docteur LANCON,

Nous gardons le meilleur souvenir du semestre passé dans son service, au cours duquel il nous a fait bénéficier de son expérience et de ses connaissances encyclopédiques.

Nous sommes heureux de l'assurer de notre gratitude.

A nos Maîtres du Centre Hospitalier de CHAMBERY :

Mademoiselle le Docteur S. BOURGEOIS

Messieurs les Docteurs REGAIRAZ

BRETAGNOLLE

A Monsieur le Docteur JALINOT
Médecin du Centre Départemental de Transfusion Sanguine.

A Monsieur le Docteur AIGUIE
Directeur Départemental de la Croix-Rouge.

A nos camarades d'Internat.

- I N T R O D U C T I O N -

Souvent familiale et héréditaire en dominance, la Lipomatose Symétrique bilatérale se voit avec une nette prédominance chez l'homme. Elle est caractèrisée par la présence dans le tissu cellulaire sous-cutané d'un nombre plus ou moins grand de lipomes : masses mobiles, bien limitées, rénittentes, généralement indolores, de siège et de volume variables, mais qui montrent toujours une assez grande symétrie par rapport à la ligne médiane. Bien qu'il existe des cas aigus, l'évolution, en règle bénigne, est ordinairement chronique et très lente.

Il s'agit là d'une affection sinon exceptionnelle, du moins assez rare, pour qu'il nous ait paru intéressant, à propos d'une observation inédite, de faire le point de l'état actuel de la question .

C'est,en effet, grâce à l'obligeance du Docteur BLANCHARD que nous avons pu, dans son service à l'Hopital de Chambéry, observer, suivre et traiter un malade qui présentait un cas typique de LipomatoseSymétrique .

Vers la même époque Monsieur le Professeur ENSELME voulut bien nous confier la partie scientifique de ce travail. En effet, il nous communiqua l'idée de rechercher dans la littérature ce qu'il en est des lipomatoses, et quelle interprétation donner à l'adipopexie tissulaire si spéciale de cette affection.

Bien que l'on puisse difficilement admettre que la modification du métabolisme des lipides puisse, à elle seule, expliquer la formation d'amas graisseux organisés et circonscrits - il faut tenir compte, en effet, d'autres facteurs, intervenant dans la répartition locale des lipides, leur stockage et leur mobilisation, du système nerveux en particulier auquel de nombreuses données expérimentales ont accordé un rôle indéniable - nous serons amenés, pour saisir l'essentiel du problème, à envisager la physiologie et la biochimie du tissu adipeux, principal objet de ce travail. Dégageant sa physionomie propre et ses relations avec l'organisme entier, nous aurons ainsi une vue d'ensemble de la question et, à la lumière des connaissances actuelles, il nous sera possible de dégager les bases d'une pathogénie étayées par des faits expérimentaux. concrets.

- P L A N -

Nous diviserons;notre étude de la façon suivante :

I. - Introduction

II. - Plan

III. - Historique

IV. - Observation

V - Etude clinique

VI. - Théories pathogéniques

VII. - Biochimie du tissu adipeux

VIII.- Traitement

IX. - Conclusion

- H I S T O R I Q U E -

C'est à BRODIE, en I846, que nous devons la première observation de Lipomatose Symétrique, mais c'est HUGUIER, en I855, et FOUCHER, en I863, qui rapportèrent les deux premiers cas de la littérature médicale française.

A partir de cette époque, d'assez nombreuses observations sont publiées et permettent de ne plus considérer cette affection comme exceptionnelle. Nous citerons, en particulier, les publications de WILLIAMS, MAC CORMAC (I884), BAKER et BOWLBY (I886) en Angleterre ; BRYK (I874), MADELUNG (I888) en Allemagne ; en France celles de DARBEZ (I868), LANCEREAUX (I879), SENAC (I884), MATHIEU (I885), BOUCHER (I889), BUCQUOY (I89I) ... si bien que DIEULAFOY en I908 pouvait dénombrer une centaine de cas connus.

Cependant la délimitation nosologique de la maladie reste incertaine et sa terminologie n'est pas mieux fixée. Tour à tour les différents auteurs englobent la Lipomatose Symétrique avec des affections voisines sous des dénominations diverses. Ainsi parle-t-on de névromes plexiformes (VERNEUIL); de lipomes neurogènes (BOUJU), voire même de gangliite (SIREDEY). Mais MADELUNG semble avoir le premier isolé la forme cervicale, qui observa et décrivit en I888 le "lipome diffus du cou".

Dix ans plus tard,en I888, LAUNOIS et BENSAUDE

isolent la forme cervicale qui porte leur nom, en décrivant "l'adénolipomatose symétrique à prédominance cervicale", terme qui fait allusion à une théorie pathogènique lymphogène. Eliminant le pseudo lipome sus claviculaire, isolé par VERNEUIL et POTAIN en I882, excluant les lipomes multiples nodulaires et les lipomes congénitaux, qui peuvent avoir une répartition symétrique, cette forme se trouve donc pour la première fois nettement individualisée.

Puis MOSNY et BEAUFUME en I902 décrivent une forme diffuse, déjà signalée en I868 par VAERNEWYK, en Allemagne. Dans leurs thèses, CREMIEU en I904 et QUEINNEC en I908, font la synthèse des observations publiées jusqu'alors et individualisent la Lipomatose Symétrique multiple circonscrite.
En I 908 également ROCH la décrit sous le nom de Lipomatose Symétrique multinodulaire et, insistant sur sa discrétion, veut la séparer de l'adénolipomatose.

La Lipomatose Symétrique, ainsi conçue comme entité nosologique distincte, restait à décrire les autres formes de la maladie et à les rattacher à la forme diffuse . C'est ce que firent JOUON en I908, puis BURNIER en I9II et PAGNIEZ en I9I2 qui observèrent des formes diffuses à prédominance abdominale ou thoraco-abdominale ; RATHERY, MURARD signalèrent des localisations dorsales, lombo-sacrées, aux fosses sus et sous épineuses (KOETTNIZ).

Mais qu'il s'agisse de formes circonscrites ou diffuses, on ne connaissait que des lipomatoses à évolution lente.

C'est à BITTORF en I9I2 que revient le mérite d'avoir mis l'accent sur le caractère aigu que peut représenter l'évolution dans certains cas . Après lui, THOMAS en I929 retrouve cette évolution chez un de ses malades. Enfin en I937, LOEPER, PERAULT et PARROT, puis GEROFSKY en I938, et JACQUIS en I939 publient des observations de Lipomatose multinodulaire aiguë, dont nous connaissons d'assez nombreux cas à l'heure actuelle.

- OBSERVATION -

GER ... Henri, 4I ans, manoeuvre, entre dans le service de médecine du Docteur BLANCHARD, à l'hopital de Chambéry, le 8 Août I959, pour des lipomes à localisations multiples, dont le nombre et le volume ont augmenté progressivement depuis un an .

Il n'y a rien de bien notable dans ses antécédents héréditaires : son père, gazé de I9I4, est mort en I932 des suites de la gue rre ; sa mère est décédée en février I959 des suites d'une intervention pour une hernie étranglée. Il a quatre soeurs en bonne santé . Lui-même est indemne de tout passé pathologique et on ne relève dans ses antécédents personnels qu'un éthylisme marqué, plus important en réalité que celui avoué de trois litres de vin par jour .

Le début de l'affection remonte au mois de janvier I957, date à laquelle le malade constate l'apparition d'un petit lipome, de la grosseur d'un pois, localisé à la nuque, du côté droit . Ce lipome disparait du reste huit jours plus tard pour ne réapparaitre qu'au mois de juillet de la même année, récidivant au même endroit. Ce n'est qu'au début mars I958, soit huit mois plus tard, qu'il atteint le volume d'une noix. A la même époque, apparait un lipome symétrique à la nuque, du côté gauche, qui met six mois à se développer. Ces petites tumeurs n'engendrant aucune gêne pour le malade,

celui-ci ne va pas consulter son médecin, et l'état reste stationnaire jusqu'au mois de janvier I959. A cette date les lipomes de la nuque se mettent à évoluer, atteignant en l'espace de deux mois le volume d'un poing. Parallèlement apparait dans la région dorsale haute, au niveau de l'espace inter-scapulo vertébral droit, un troisième élément, suivi quelques jours plus tard de l'éclosion d'un quatrième, parfaitement symétrique. Ils vont rapidement évoluer de façon prépondérante, gagnant en haut vers la région cervicale, en même temps qu'ils grossissent, puis, franchissant la ligne médiane, ils finissent par ne former bientôt qu'une seule masse, où se dessine à peine un sillon. Début mai I959, soit quatre mois après, ils atteignent le volume d'une tête d'enfant, donnant à cette région un aspect en bosse de polichinelle. Il faut noter que cette poussée évolutive ne s'est accompagnée d'aucun symptome, le malade se sentant tout au plus un peu asthénique durant cette période. Deux semaines plus tard, éclosent presque simultanément deux lipomes symétriques, rétro-mastoïdiens. Puis, dans les jours qui suivent, le malade constate la présence de deux nouveaux éléments en voie de formation au niveau de l'épaule et de l'omoplate gauche. En même temps les tumeurs pré-existantes grossissent . En juin de la même année, ce sont encore de nouvelles localisations symétriques à droite, puis, dans le sillon delto pectoral, dans le dos, de part et d'autre de la colonne, dans la région lombo sacrée, enfin si bien, qu'en un peu plus d'un mois, le malade assiste à une véritable éclosion de lipomes. Fin juillet, il se décide alors à aller consulter son médecin ; celui-ci conseille l'hospitalisation et fait admettre le malade dans le service.

A l'entrée -

On se trouve en présence d'un sujet apyrétique, dont l'état général est relativement bien conservé, mais, dont les pommettes variqueuses, le tremblement fin des extrêmités, les pituites matinales témoignent d'une imprégnation éthylique plus forte que celle avouée.

A l'examen -

Ce malade présente de nombreuses tumeurs à disposition symétrique de part et d'autre de la ligne médiane. Bien limitées, indolores à la palpation, mobiles par rapport à la peau et aux plans profonds, leur pincement énergique ne déclanche aucune irradiation douloureuse. Elles présentent tous les caractères des lipomes dont elles ont la consistance typique, tout à la fois molle et rénittente. Leur localisation est la suivante :

Au niveau de la tête -

On note la présence de deux lipomes occipitaux symétriques à droite et à gauche, chacun du volume d'une orange, et de deux lipomes rétro-mastoïdiens, gros comme un oeuf de pigeon.

Dans la région dorso-cervicale -

On note deux volumineuses tumeurs, larges et hautes comme une main, qui fusionnent sur la ligne médiane pour ne former qu'un seul paquet lipomateux.

Au niveau de la ceinture scapulaire -

A droite :

Deux éléments du volume d'une mandarine, se

touchent presque : l'un, sur l'épaule, l'autre sur l'omoplate; un troisième moins important, allongé selon l'axe du bras, s'avance dans le sillon delto pectoral qu'il déforme.

A gauche :

Il existe également trois éléments sur l'épaule, l'omoplate et le bras, cependant ils sont de moindre volume. Ni d'un côté ni de l'autre, il n'y a de lipome au niveau des avant-bras, des poignets et des mains.

Au niveau du tronc -

On ne relève aucun lipome à la partie antérieure, mais on note dans le dos la présence de six lipomes, dont le volume varie d'un pois à celui d'une noisette, symétriques de part et d'autre de la colonne vertébrale.

Au niveau de la ceinture pelvienne -

Ainsi que dans toute la région lombo-sacrée, on trouve les masses lipomateuses les plus nombreuses. Saillantes, elles donnent à cette région un aspect vallonné. Elles atteignent la ligne médiane sans la franchir, laissant se creuser à ce niveau un sillon au fond duquel on perçoit la saillie des apophyses épineuses . Un dernier noyau lipomateux, du volume d'une noix occupe les plis inguinaux droit et gauche.

Le reste de l'examen révèle :

- un appareil cardio-vasculaire normal ; le coeur est en rythme sinusal, la tension artérielle est à I4/8
- l'auscultation pulmonaire est négative.
- la palpation abdominale permet de sentir un gros foie,

débordant de trois travers de doigt, assez dur et un peu douloureux. Il n'y a pas d'ascite, pas de circulation collatérale. La rate n'est pas perçue.
Le toucher rectal est négatif.

L'examen neurologique est entièrement négatif : les reflexes rotuliens sont très vifs, les achilléens sont normaux, les cutanés abdominaux existent ainsi que les reflexes pupillaires. Il n'y a pas de Babinski. Le fonds d'oeil est normal. Enfin il n'existe pas de troubles de la sensibilité, pas de douleurs à la pression des masses musculaires. Un examen attentif ne permet pas de relever de tâches cutanées suspectes qui puissent faire penser à un syndrome de Recklinghausen. Il n'y a pas d'oedèmes des membres inférieurs.

En résumé -

Il s'agit d'un homme de quarante et un ans, buveur chronique, sans passé pathologique, qui présente :

I° - une hépatite éthylique

2° - une Lipomatose Symétrique bilatérale, ayant débutée en janvier 1957. Il s'agit d'une forme diffuse à prédominance cervicale ou maladie de LAUNOIS BENSAUDE et MADELUNG, qui a évolué par poussées successives, sans s'accompagner de signes cliniques autre qu'une anorexie et une discrète asthénie. L'interrogatoire n'a pas permis chez ce malade de retrouver de facteur héréditaire .

On demande alors les examens habituels :
Il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines. On pratique un cliché pulmonaire qui révèle l'absence d'image de lésion

d'aspect évolutif du parenchyme pulmonaire. La vitesse de sédimentation est à 5% . La réaction de BORDET-WASSERMANN est négative.

Numération globulaire -

Globules Rouges	:	4.600.000 par mm^3
Globules blancs	:	7.600 par mm^3
Hémoglobine	:	85 %
Valeur Globulaire	:	I,I

Formule Leucocytaire -

Polynucléaires Neutrophiles	:	64 %
Métamyélocytes Neutrophiles	:	II %
Polynucléaires Eosinophiles	:	I %
Petits Lymphocytes	:	I8 %
Grands Lymphocytes	:	4 %
Monocytes	:	2 %

La glycémie est à Igr IO

La cholestérolémie est à 2 gr 35 ; le rapport cholestérol estérifié sur cholestérol total est à 0,46.

Les examens suivants confirment l'atteinte hépatique:

le taux de prothtombine est abaissé à 78 %

les tests hépatiques sont perturbés :

test de GROS +

test de Mac LAGAN ++

test de HANGER ++

Le test de KUNKEL est positif

Protéines totales 65 gr par litre ; le rapport Albumine - globulines à I,I .

On pratique divers examens spéciaux :
Lipidémie à jeun 6 gr 50
Lipidogramme : augmentation des lipo-protéines B
Calcémie à IOI mg par litre
Le métabolisme basal est augmenté de 2 %
La radiographie du crâne montre, l'absence d'image d'altération de la structure osseuse du squelette cranien. En particilier la selle turcique est normale. A noter sur les clichés de profil une hyperostose banale au niveau de la bosse occipitale.

Considérant l'état hépatique du malade, on le met au traitement classique (vitamines B,C,P,K ; hépato-protecteurs habituels, corticothérapie, extraits hépatiques).

D'autre part, devant l'importance des lipomes cervicaux, la gêne qu'ils entrainent pour le malade, sans parler du préjudice esthétique, l'intervention est discutée. Après avis du chirurgien l'indication opératoire est posée. Mais avant de faire passer le malade dans le service de chirurgie, on l'envoie en consultation de neurologie, et le Docteur PERRAU élimine, après examen neurologique négatif, un syndrome de RECKLINGHAUSEN, le malade niant du reste absolument tout antécédent de ce côté là dans sa famille.

Le 2 octobre le malade passe en chirurgie.
Le Docteur TRUCHET intervient le cinq octobre :
"A.G. - Incision médiane dorsale haute et occipitale. Ablation de 4 gros volumineux lipomes de la région dorsale haute et occipitale. Résection de 2 cms de peau. Débridement des lambeaux qui sont devenus excédentaires. Suture métal. Drainage aspiratif. Envoi à l'examen anatomo-pathologique".

Le douze octobre l'examen histopathologique répond :
"Fibro-lipome simple, du type commun ; les filets nerveux observés dans une cloison conjonctive ne présente aucune altération histologique ; les vaisseaux sont normaux".

Professeur J.F. MARTIN

Dans un deuxième temps le Docteur TRUCHET intervient quelques jours plus tard :
"A.G. - Ablation de 4 volumineux paquets lipomateux rétro-mastoïdiens et scapulaires .
A noter : I° - il n'y a pas de limite entre le tissu cellulaire normal et les paquets lipomateux .
2° - on a l'impression que la lipomatose se reproduit partiellement sur la ligne médiane, siège de l'intervention précédente.
Envoi d'u n fragment prélevé en profondeur, au contact d'une aponévrose et d'un muscle."

L'examen histophatologique répond là encore qu'il s'agit d'un fibro-lipome simple du type classique sans aucun signe de sarcomatisation. A noter l'absence de toutes lésions inflammatoires .
Les suites opératoires sont extrêmement simples et nous laissons le malade quitter le service avec un petit traitement d'entretien à la delta-hydro-cortisone (IOmgr par jour) ; nous nous réservons de le revoir pour juger de l'évolution ultérieure.
Nous revoyons le malade une première fois le vingt quatre février I960, soit trois mois et demi après sa sortie du service. Au point de vue hépatique son état s'est nettement amélioré : le foie a diminué de volume, le malade a repris du poids,

retrouvé son appétit, et le tremblement fin des extrêmités a disparu. Le résultat chirurgical est très satisfaisant, et la lipomatose ne s'est pas reproduite localement. Au niveau de la ceinture pelvienne les lipomes n'ont pas subi de modifications, encore que semble s'amorcer une regression.Pour nous en assurer nous reconvoquons le malade pour début mai. Le maladerevient à cette date, soit près de six mois après l'intervention. Il va bien et se déclare très satisfait de l'exerèse. Le résultat chirurgical est excellent . Localement il n'y a pas eu de récidive et le malade n'accuse aucun phénomène dysesthésique au niveau de la cicatrice. En outre nous constatons que dansla régionlombaire les éléments lipomateux ont indiscutablement regressé en nombre et en volume.

- ETUDE CLINIQUE -

Les cas de Lipomatose Symétrique sont suffisamment nombreux à l'heure actuelle pour qu'on puisse, grâce aux observations rapportées, brosser un tableau clinique assez complet de cette affection. Nous envisagerons, comme il est classique, l'étiologie, le mode de début, la période d'état, le diagnostic et l'évolution, nous réservant de traiter dans un chapitre spécial des différentes théories pathogéniques, préfaçant l'étude biochimique du tissu adipeux.

Etiologie -

La Lipomatose Symétrique se voit ordinairement chez l'adulte de 25 à 50 ans, mais aussi quelquefois dans l'enfance(WINIWARTER) . Elle frappe les deux sexes mais intéresse le plus souvent l'homme. Cette prédominance sexuelle est importante puisque d'après ANSQUER (I938) 96 % des cas affectent l'homme, et BOGAERT (I944) dans une statistique de I04 cas en rapporte 84 chez l'homme contre 20 seulement chez la femme. Cette affection est considérée habituellement comme acquise, cependant les cas héréditaires sont fréquents. Certains auteurs tels que HELLIER, FERE, HUMPHREY, DE LEW ont pu trouver 33 observations familiales réunissant un total de 98 malades chez lesquels l'hérédité se manifestait en ligne fraternelle, collatérale, mais le plus souvent en ligne directe (25 cas), parfois pendant trois générations. Le rapport des sujets atteints et des sujets normaux était très voisin de celui que donne la dominance régulière. Dans le cas que nous

rapportons nous n'avons pas retrouvé de facteur héréditaire, proche ou lointain.

Dans les antécédents on retrouve fréquemment un certain nombre d'infections ou d'intoxications chroniques au premier rang desquelles il faut citer l'alcoolisme. Celui-ci mérite une place particulière et ce n'est pas sans raison que LAUNOIS, BENSAUDE, KRICK, TENEN, et après eux de nombreux auteurs ont invoqué son action favorisante. L'éthylisme est en effet si fréqemment rencontré au cours de la lipomatose que CAROLI et BENSAUDE en font une affection essentiellement alcoolique, au même titre que la cirrhose de LAENNEC, GOURIC et HUGUENIN ont pu par ponction biopsique du foie relever une stéatose hépatique dans un cas de lipomatose à prédominance cervicale.
Parmi les infections le rhumatisme articulaire aigu est assez souvent cité (BUCQUOY, BOUJU, JAUSION), quelquefois l'affection se développant après une poussée aigue (DU CASTEL).
Dans d'autres cas la lipomatose serait survenue après un avortement (WEISS) pendant une grossesse pour rétrocéder après l'accouchement (SORRENTINO), après une infection puerpérale (KOCH, POZZI); enfin certains auteurs ont rapporté des observations dans lesquelles ils avaient vu apparaitre une lipomatose après des traumatismes des centres nerveux, ainsi ADAIR, BUSCHKE et MATISSOHN.
Signalons enfin que BONNEFOUS, LAURENTIER et VALDIGUIE (1924) ont constaté une hypercholestérolémie ; CANNON et COZZANI l'ont retrouvé dans sept cas qu'ils ont étudiés.

MODE DE DEBUT -

Il peut être aigu ou latent.

En effet, à la lumière des observations rapportées par de nombreux auteurs, entre autres LOEPER, PERAULT, et PARROT, JACQUIS, GEROFSKY, on a pu individualiser un mode de début aigu, caractérisé cliniquement par un ensemble de phénomènes généraux : il s'agit presque toujours d'un homme de 25 à 50 ans, éthylique chronique le plus souvent, porteur ou non de lipomes pré-existants, qui présente brusquement une asthénie accompagnée de sueurs volontiers nocturnes. On note parailleurs, outre des céphalées, l'apparition de douleurs épigastriques, sans nausées ni vomissements, en même temps que s'installe une anorexie globale. Cette symptomatologie prodrome de quelques heures l'éclosion des lipomes , qui s'accompagne, en règle générale, d'une recrudescence des signes généraux avec courbatures d'allure pseudo grippale.

Dans la majorité des cas cependant, le début est insidieux et ces signes généraux n'existent pas. Le malade constate l'apparition d'un ou de plusieurs petits nodules, dont l'évolution est lentement progressive au cours des années ; tout au plus peut-on relever une discrète asthénie, encore qu'on ait signalé parfois des poussées douloureuses à l'occasion de l'apparition des nodules. Dans les cas aigus l'éclosion de lipomes, qui augmentent rapidement de volume, peut être simultanée ou échelonnée dans le temps ; elle se complète en quelques mois et réalise alors une véritable .....

PERIODE D'ETAT -

A cette phase,l'état général, hormis les cas où il est lié à l'atteinte hépatique, n'est pas modifié. L'affection est essentiellement caractérisée par la présence de petites tumeurs sous cutanées, enchassées dans l'hypoderme. Ces lipomes sont

mobiles, n'adhérant ni à la peau qui les recouvre et qui est habituellement normale, ni aux plans profonds . Non douloureux, à de rares exceptions près, ils sont bien limités, circonscrits, à contours nets. Distincts les uns des autres ils peuvent parfois se recouvrir partiellement. Deux éléments voisins peuvent même se fondre en une seule masse lorsqu'ils sont d'une certaine grosseur. Leur consistance est assez particulière : renittentes lorsqu'il s'agit de petits nodules, plus molle pour les grosses tumeurs. Leur volume, comme leur nombre, est très variable. Certains éléments ne sont pas plus gros qu'un pois , d'autres sont énormes, recouvrant parfois toute une région qu'ils surplombent de leur masse. Leur nombre se situe généralement autour de la cinquantaine, mais peut atteindre la centaine et même la dépasser très largement (I I50 dans un cas de RATHERY et BINET). Leur distribution a pour caractère fondamental d'être symétrique par rapport à la ligne médiane. Mais il faut savoir que cette symétrie n'est pas toujours constante. Il en est de même de la topographie mésosomatique sur laquelle certains auteurs ont insisté (LERI, ROCH, FABRE). D'après eux la lipomatose serait limitée, dans sa localisation, en haut par la ligne mamelonnaire et le tiers inférieur des bras, en bas par l'horizon passant par le tiers inférieur des cuisses. En fait, cette limitation restrictive à la partie moyenne du corps est trop rigoureuse, et l'on connait des cas où la lipomatose ne respecte pas les extrêmités (THIERS). Toutefois les régions de prédilection restent les faces de flexion, la nuque, l'abdomen, la région lombo-sacrée, les fesses et la partie supérieure des cuisses.

EVOLUTION -

L'évolution, lentement progressive, se fait essentiellement par poussées caractéristiques de cette affection qui reste, en règle, bénigne, n'entraînant que rarement des complications. Hormis les phénomènes de compression nerveuse, justiciables de la chirurgie, dont quelques cas ont été rapportés (LORAS, DEVIC et BLANC), mais qui restent l'exception, les complications, lorsqu'elles se voient, sont généralement liées à la perturbation des fonctions hépatiques, due à l'éthylisme. Notons qu'en cas d'exérèse la récidive locale ou à distance des éléments excisés est relativement fréquente ; quant à la possibilité de dégénérescence maligne, elle a été invoquée.

FORMES CLINIQUES -

Les formes cliniques doivent être envisagées en fonction du siège (formes topographiques) et en fonction de l'évolution (forme évolutives).

I° - Formes topographiques

Les différents états lipomateux peuvent être rattachés à deux groupes essentiels :

a) la Lipomatose nodulaire circonscrite d'ALSBERG d'évolution lente.

b) la Lipomatose nodulo-diffuse symétrique.

Cette forme affecte la partie supérieure des membres, le tronc, l'abdomen, le cou et même la face, et peut revêtir divers types. C'est ainsi qu'on distingue des formes diffuses :

- à prédominance cervicale (maladie de LAUNOIS, BENSAUDE et MADELUNG).

- à prédominance abdominale ou thoraco-abdominale de JOUON (ou méso-somatique de ROCH).
Dans cette forme les masses lipomateuses, volumineuses, sont localisées à la ceinture scapulaire, à l'abdomen, aux lombes et aux fesses.

Cette systématisation que présentent les lipomes et qui a permis de décrire différentes variétés cliniques, n'est pas toujours stricte, et des formes de transition peuvent se voir où coéxistent des éléments circonscrits et des masses diffuses (THOMAS, MURARD, SIREDEY).

2° - Formes évolutives

Reprenant la classification de JACQUIS nous distinguerons :

a) formes aiguës

Survenant chez un sujet non porteur de lipomes, l'affection revêt d'emblée un caractère aigu. Le début est marqué par l'apparition de signes généraux (céphalées, sueurs profuses, asthénie) qui précèdent l'éclosion des lipomes. Ceux-ci augmentent rapidement de volume et en deux à trois mois au maximum, quelques semaines le plus souvent, la période d'état se trouve réalisée, qui correspond à une stabilisation des lipomes en nombre et en volume.

b) formes chroniques avec poussées aiguës

Le début insidieux et l'évolution lentement progressive s'étalant sur plusieurs années, réalisent une véritable lipomatose chronique. Cette forme est caractérisée par l'éclosion d'un ou de plusieurs nodules, qui se mettent à se développer

très lentement au fil des années, et le malade est souvent incapable de préciser la date de leur apparition. A ces premiers éléments viennent s'en ajouter d'autres de la même façon, et ces éclosions successives dans le temps, qui se font sans ordre apparent, ne s'accompagnent généralement d'aucun symptomes. Ainsi se constitue peu à peu une lipomatose revêtant divers types suivant la localisation des nodules. On assiste alors à une stabilisation très durable que vient parfois relancer une poussée augue après de nombreuses années.

c) formes avec possées aigues multiples

Dans ces formes, viennent se greffer, sur un fond de chronicité, des pou ssées aigues, à intervalles plus ou moins rapprochés ; elles réalisent, sans aucune périodicité, une alternance de phases de stabilisation et de phases aigues. Chaque nouvelle poussée fait apparaître de nouveaux éléments mais fait également grossir les éléments pré-existants. JACQUIS rapporte à ce propos une observation de KOETTNIZ concernant une femme, qui, à partir de l'âge de vingt six ans jusqu'à la ménopause, a vu ses périodes menstruelles remplacées par des accès de douleurs accompagnés de l'éclosion de nodules.

DIAGNOSTIC -

Nous envisagerons rapidement le diagnostic positif et nous nous étendrons plus longuement sur le diagnostic différentiel.

Diagnostic positif

Il est facile et se présente de façon très simple

en clinique . Qu'il existe ou non des lipomes pré-existants, la lipomatose est évoquée,chez un adulte, sur la présence de petits nodules, enchassés dans le derme, bien limités, et dont l'éclosion a pu s'accompagner ou être précédée des signes généraux décrits plus haut . Leur mobilité, leur consistance caractéristique et leur siège sous-cutané font faire aisément le diagnostic. Il est très rare, hormis les cas où elle prolonge l'acte chirurgical, que l'on soit amené à pratiquer une biopsie, qui ne montrerait qu'un tissu adipeux banal, avec ses cellules graisseuses entourées d'une trame conjonctive, sans aucun élément de malignité. Enfin, rappelons que l'état général n'est pas modifié dans cette affection, et que son altération éventuelle découle directement de l'atteinte hépatique associée.

Diagnostic différentiel -

Exceptant les lipomes multiples symétriques, tenus aujourd'hui pour des génodermatoses héréditaires, nous éliminerons d'emblée les tumeurs sous-cutanées qui ne sont pas des lipomes et pour lesquelles le diagnostic différentiel, plutôt théorique, ne se pose guère . Ce sont :

a) les adénopathies -

dont la localisation, limitée aux territoires ganglionnaires, et la consistance différente, font faire facilement la distinction d'avec les lipomes.

b) les sarcomes primitifs ou secondaires -

les sarcomes secondaires, métastatiques proviennent

de la généralisation d'une tumeur viscérale.

les sarcomes primitifs ne peuvent être discutés qu'au début alors qu'ils constituent encore des tumeurs sous-cutanées mobiles. Dans le cadre de ces tumeurs primitives, il n'est pas sans intérêt, de rappeler la fréquente association des nodosités sous-cutanées qui accompagnent le sarcome du testicule et qui le précèdent le plus souvent, comme l'ont noté de nombreux auteurs (TRELAT, DOCKERTY et PRIESTLEY; MICHON). Elles sont décrites comme des nodules dermo-hypodermiques, plus ou moins arrondies, de consistance ferme, de taille variable, et dont la répartition sur le corps est capricieuse. Le plus souvent, elles ne sont douloureuses ni spontanément, ni à la pression, et n'adhérent pas aux plans sous-jacents. N'ayant pas tendance à ulcérer les téguments superficiels, elles peuvent faire illusion jusqu'à l'apparition de la tumeur testiculaire qui signe la malignité.

c) Les sarcoïdes cutanées de BESNIER - BOECK, SCHAUMANN -

dans la forme micro-nodulaire . Mais, la localisation, intéressant surtout la face et les épaules, l'infiltration du derme, l'atteinte concomitante possible des systèmes osseux, ganglionnaire, nerveux, glandulaire, en font une maladie générale et ne prêtent pas à confusion.

d) Les sarcoïdes hypo-dermiques de DARIER-ROUSSY -

Ils sont les plus trompeurs et se présentent comme des nudules indolents, qui apparaissent symétriquement

par poussées au niveau du tronc ou des membres, et leur évolution indéfinie, parf ois régressive, ne se fait jamais vers l'ulcération.

e) Les gommes -

elles ne peuvent guère poser le diagnostic qu'à leur début, au stade de nodules indolores, fermes et mobiles infiltrant la peau qui change d'aspect en surface. Leur évolution lente vers le ramollissement puis l'ulcération signe leur nature : bords décollés et irréguliers d'où s'écoule un pus grumeleux, évoquent la tuberculose ; bords taillés à pic, bien dessinés, d'où sourd un pus séro-purulent, caractérisent la syphilis.

Nous évoquerons rapidement les adiposes qui, par leurs caractères, ne ressemblent pas à la lipomatose .

a) La lipodystrophie progressive de BARRAQUER-SIMMONS -

Surcharge graisseuse de la ceinture pelvienne, contrastant avec l'amaigrissement progressif de la moitié supérieure du corps et plus particulièrement de la face, elle ne rappelle en rien les nodules lipomateux .

b) Le syndrome adiposo-génital de BABINSKI-FROELICH -

Obésité rhizomélique prédominant au tronc et respectant les extrêmités, accompagnée d'une chute de poils, d'une peau fine et sèche, et associée à des troubles génitaux (atrophie testiculaire) elle réalise un tableau tout différent.

c) L'adipose douloureuse ou maladie de DERCUM -

C'est la seule qui puisse, dans quelques rares cas,

faire hésiter le diagnostic . DERCUM décrivit cette adipose douloureuse qui porte son nom en I888. Celle-ci se rencontre essentiellement chez la femme et se caractérise par la triade symptomatique classique : adiposité, douleurs, troubles psychiques (asthénie, mélancolie).

En général l'adiposité est diffuse, respectant les extrémités, mais la prédominance au tronc , à l'abdomen et à la racine des membres, pourrait parfois évoquer une forme thoraco-abdominale de la lipomatose, encore que la confusion soit difficilement possible. Plus équivoque est la forme nodulaire, rare, de la maladie de DERCUM, et c'est avec elle que peut se poser parfois le diagnostic. Mais il faut souligner que la douleur est l'élément prépondérant de cette affection ; douleurs qui peuvent être,soit spontanées, soit provoquées, d'intensité variable, mais qui ont tendance, dans l'ensemble, à s'accentuer de plus en plus avec l'évolution de la maladie. Or, dans la lipomatose, les douleurs sont peu importantes, presque toujours associées aux poussées aigues et très souvent elles n'existent pas. Cependant il est des cas où la ressemblance est grande entre les deux maladies, à un tel point que certains auteurs (FULCONIS, LYON, THIMM) en font des variétés d'un même processus pathologique . Nous ne saurions nous y arrêter tant il est vrai que les divergences relevées dans la clinique, comme dans l'anatomo-pathologie, (lésions des filets nerveux presque toujours rencontrées dans la maladie de DERCUM, jamais retrouvées dans la lipomatose) rendent vain tout essai d'unicité de ces deux entités morbides.

d) La neuro-fibromatose ou maladie de RECKLINGHAUSEN -

Sa discussion présenteun intérêt certain. Depuis

longtemps, quelques auteurs ont tendance à rattacher la lipomatose à un syndrome de RECKLINGHAUSEN . Selon eux, ces deux affections ne seraient que deux aspects différents d'une affection commune, à point de départ des gaines nerveuses, évoluant soit vers ce qu'ils appellent la neuro-lipomatose, soit vers la neuro-fibromatose. D'où l'axiome de rechercher chez tout lipomateux un stigmate, même discret, d'une neurofibromatose, et d'étendre cette recherche au milieu familial. On peut formuler ici les mêmes objections que précédemment, et nous avons dit plus haut ce que nous pensions d'une telle conception. Toutefois la confusion est permise lorsque coexistent des éléments appartenant à la lipomatose multiple et à la neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN. ALSBEY, puis RIBEIRO et tout récemment EVEN et SORS ont signalé la possibilité de cette coexistence . En dehors de ces cas très rares, le diagnostic de neuro-fibromatose se fait sur l'association de tumeurs, du type molluscum, de pigmentation diffuse ou en taches irrégulières, et, plus inconstamment, sur les troubles psychiques, endocriniens, et les malformations osseuses qui réalisent un tableau très caractéristique. On peut à la rigueur confondre les fibromes, avant leur pédiculisation, avec des lipomes à leur phase de début, mais la découverte de névromes, arrondis ou fusiformes, constituant des noyaux sous-cutanés sur le trajet des troncs nerveux, doit faire évoquer le diagnostic. Enfin, l'association hypercalcémie-hypophosphorémie et la calciurie (supérieure à 200 mmgr par jour) tranchent le diagnostic avec certitude.

e) <u>La ladrerie</u> -

Nous la citons pour mémoire. Elle est due au cysti-

cerque du toénia solium, et donne de petites nodosités sous-cutanées. LOEPER a rapporté un cas de microlipomatose qui avait pu être confondu avec elle et où une biopsie avait été nécessaire pour faire le diagnostic. (JACQUIS).

- THEORIES PATHOGENIQUES -

Depuis VIRCHOW qui, en I867, parlait d'inflammation chronique du tissu adipeux, puis BROCA et CRUVEILHIER, invoquant une diathèse lipomateuse, les théories pathogéniques se sont succédées en grand nombre sans qu'aucune n'ait réussi à s'imposer. Chacune de ces théories apporte un certain nombre de faits et les différentes observations ne manquent jamais de relever les antécédents, les symptomes associés qui semblent en faveur d'une hypothèse plutôt que l'autre ; cependant leur multiplicité même rend compte de l'incertitude qui marque ce sujet .

Nous rapporterons tout d'abord trois théories qui n'ont plus qu'un intérêt historique : les théories glandulaire, ganglionnaire et vasculaire.

a) Théorie glandulaire -

Proposée par GROSCH, en I887, c'est une des plus anciennes. Cet auteur rapprochant la symétrie des lipomes de celle des glandes sébacées du revêtement cutané, considère que la lipomatose est due à un trouble de la sécrétion sébacée. Il suppose que la suppression fonctionnelle des glandes sébacées empêche l'élimination de la graisse qui s'accumule alors dans l'hypoderme. S'il s'agit d'une cause locale, il s'ensuit,un lipome simple, mais, si c'est une cause générale, agissant sur les centres nerveux de la sécrétion, il en résulte une éclosion de lipomes dont la localisation symétrique

et bilatérale répond à la répartition des glandes sébacées, et qui est la conséquence directe de la disparition de leur fonction sécrétoire.
Signalons qu'en 1924 BERNARD, DUVILLE et MENETRIER faisant de la cellule graisseuse une véritable cellule glandulaire, rapportaient l'adipose symétrique à une hyperplasie de ce système glandulaire, mettant ainsi en exergue son autonomie.

b) Théorie ganglionnaire -

LAUNOIS et BENSAUDE, en 1898, étudiant la forme cervicale de lipomatose qui porte leur nom, remarquèrent que les lipomes se supperposaient fréqemment aux groupes ganglionnaires . Fondant leur théorie sur cette localisation élective des masses lipomateuses au niveau des régions riches en ganglions lymphatiques, ils font de la lipomatose une maladie du système lymphatique, distincte de la lymphadénie, ainsi qu'en témoignent l'étiologie, l'anatomo-pathologie, et l'évolution clinique. Selon eux, ce serait une adénite primitive avec périadénite secondaire. Ils expliquent la formation des lipomes par une transformation du tissu lymphatique en tissu graisseux . Mais cette théorie ne tint pas longtemps. En effet, outre le fait que les lipomes apparaissent très souvent dans des régions dépourvues de tout ganglions, l'exérèse des tumeurs permit aux histologistes de prouver qu'il s'agissait bien dans tous les cas de tissu adipeux, sans que l'on retrouve jamais de tissu lymphatique.
Toutefois la théorie ganglionnaire fut reprise ultérieurement par différents auteurs. C'est ainsi que FIESSINGER considère

que la lipomatose est due à une anomalie de la fonction de destruction des graisses, fonction qui est dévolue à la cellule lymphatique. CHEVALLIER, en I934, reprit la notion d'interpénétration des deux tissus adipeux et lymphatique, mais admit que c'est la prolifération du tissu adipeux qui détruit le ganglion. Concevant la lipomatose comme adénophagique, il en fit une description anatomo-pathologique. Cependant même présentée sous ces nouvelles formes, cette théorie n'eut pas plus de succès et ne fut pas admise.

c) Théorie vasculaire -

Elle fut soutenue par QUENU et SENAC qui considèrent que tout lipome est dû à une vascularisation anormale d'une région, avec néo-formation de vaisseaux pouvant servir d'intermédiaire entre le tissu normal et le lipome. Pour SENAC, il pourrait s'agir de l'envahissement d'un angiome guéri, par du tissu adipeux.

A cette théorie se rattachent les idées émises en I926 par JAUSION et GRANDCLAUDE, et après eux GOUGEROT (I930), BLUM et BRALEZ (I932), MARIE (I937) puis DUVOIR (I939). Ces auteurs, notant la coexistence et le mélange intime des lipomes avec divers noévi, et notamment avec des angiomes (lipomes télengiectasiques) furent portés à considérer les lipomes comme des noévi tardifs et proposèrent une véritable théorie noévique de la lipomatose. Il s'agirait, selon eux, d'une dégénérescence lipomateuse d'angiomes préformés, traduction d'une dysembryoplasie dont les noévi seraient une première expression . Cette théorie nous fait retrouver à la fois les conceptions de QUENU et SENAC et celles de FERE et FRANCILLON (I90I)qui conçoivent la lipomatose comme un trouble d'évolution

et assimilent les lipomes aux tératomes et aux embryomes.

d) Théorie héréditaire -

Se fondant sur la fréquence des cas familiaux, STOLL le premier, en I892, souleva l'hypothèse d'une origine hériditaire des lipomes. Reprenant cette idée dans sa thèse, Madame ASTAOUROFF, en I903, essaie d'établir que la maladie est héréditaire. Cette théorie est ensuite soutenue par MURCHISON et SIREDEY, puis reprise en I905 par RECLUS, partisan de l'origine congénitale de la maladie, qui applique à la Lipomatose Symétrique la théorie du métamérisme spinal de BRISSAUD. Puis, LONGMEAD, FROHN, et après eux VARIOT, en I9I3, et MICHON, en I936, apportèrent de nouvelles contributions à la théorie héréditaire sans toutefois emporter la conviction quant à la possibilité d'un élément héréditaire à l'origine de la lipomatose.

e) Théorie infectieuse -

En I892, RENDU présente un malade qui a vu apparaître des lipomes à la suite d'une crise de rhumatisme articulaire aigu. Après lui, de nombreux auteurs, se basant sur le fait que la lipomatose coéxiste ou apparaît très souvent à la suite d'un état infectieux, pensent qu'elle serait une réaction de l'organisme contre un agent infectieux. C'est ainsi que sont invoqués successivement divers états infectieux. Outre les streptococcies, fréquemment citées (BOUJU, BUCQUOY, JAUSION) on relève dans les antécédents des malades :

du paludisme, du rhumatisme, des gonococcies, une infection puerpérale (POZZI), un avortement récent (WEISS), une syphilis (CHEVALLIER).

Mais la thèse qui a rallié longtemps le plus de suffrages est celle qui invoque une étiologie tuberculeuse. Après LABBÉ, et FERRAND qui, en I90I, rapportent un cas de lipomatose survenue sur des ganglions tuberculeux, JABOULAY, en I902, qui trouve au milieu d'un lipome un ganglion tuberculeux, c'est ROUSSEL, qui, dès I906, devient le véritable promoteur de cette idée. Dans sa thèse, ROUSSEL, convaincu de l'origine infammatoire des lipomes, rattache la lipomatose à la tuberculose. Il voit dans la lipomatose non seulement l'aboutissement d'une lésion ganglionnaire qui s'enkyste dans du tissu adipeux, mais aussi une imprégnation diffuse de l'organisme par les toxines bacillaires, qui provoquent à distance des congestions locales, suivies d'hyperplasies graisseuses. Il rapproche ainsi dans une étiologie commune l'adénolipomatose, et les adénites périviscérales. Ce point de vue est défendu en I907 par PONCET, puis LERICHE, mais pour eux, la tuberculose n'agirait qu'en tant qu'affection générale. MILIAN et BRIZARD, publiant un cas de Lipomatose Symétrique chez u n tuberculeux, pensent de même. Enfin, BROCCA, en I936, soulève à son tour, à propos d'une malade la possibilité d'une étiologie tuberculeuse. Tous considèrent la lipomatose comme un produit de la tuberculose inflammatoire.

En fait c'est surtout dans la forme aigue de la lipomatose que l'hypothèse infectieuse a retenu l'attention. Effectivement, les phénomènes généraux qui accompagnent les poussées aigues de cette affection, ne vont pas s'en évoquer un état infectieux ; Ceci explique que certains auteurs (MORIMON,

HAUHART, BLASCHKO) ont pu penser, non sans raison, que l'infection créait un terrain favorable. Il en est de même pour les intoxications chroniques, au premier rang desquelles se place l'intoxication éthylique, très souvent rencontrée, et qui peut jouer le même rôle que l'infection. Toutefois, jusqu'ici, aucune preuve formelle n'a pu être donnée en faveur de cette hypothèse.

f) Théorie endocrinienne -

C'est l'importance des glandes à sécrétion interne dans le métabolisme des graisses, ainsi que l'adiposité souvent associée à de nombreux syndromes endocriniens qui ont conduit à une théorie endocrinienne de la lipomatose. L' un des premiers à penser à une origine endocrinienne est MADE - LUNG, qui évoque la participation du corps tyroïde à propos d'un cas de lipomatose à prédominance cervicale. Après lui, CUSHING puis DERCUM l'incriminent également, en insistant sur la constation des lésions thyroïdiennes découvertes à l'autopsie de sujets ayant présenté qui un syndrome de CUSHING, qui une adipose douloureuse . Mais, plus que la thyroïde, c'est l'hypophyse qui est mise en cause par le plus grand nombre, soit qu'elle intervienne isolément, soit en association avec les glandes génitales, comme dans le syndrome de BABINSKI-FROELICH. Ainsi BOUCHER, en I889; rapporte un cas de lipomatose apparue à la ménopause, puis, c'est l'observation de KOETTNIZ, en I894, que nous avons déjà citée, dans laquelle la malade voyait ses règles absentes remplacées chaque mois par une poussée aigue de lipomatose. Par la suite beaucoup d'auteurs relèvent des signes discrets de la série

hypophysaire, chez des malades présentant des lipomes. Ainsi, après THIBIERGE (I899) LENORMANT et VERDUN (I909) puis DIEULAFOY et BAUME constatent en I9I4 un volume anormal de l'hypophyse, tandis que BABONNEIX et SEVESTRE en I9I9 observent une selle turcique déformée. En I933 MOREIRA DE FONSECA rapportant un cas de lipomatose avec augmentation de volume de la selle turcique et destruction des apophyses clinoïdes postérieures, concluait à u n trouble d'origine endocrino-sympathique, dont le primum movens était l'insuffisance hypophysaire associée à une dystonie neuro-végétative, avec hypothyroïdisme et insuffisance génitale. Enfin, tout récemment SUAREZ GONZALEZ en I954 relançait cette idée en mettant l'accent sur une insuffisance hypophyso-thalamique.

g) Théorie nerveuse -

C'est une des plus anciennes, puisque dès I879, POTAIN et VERNEUIL soulèvent l'hypothèse d'une étiologie uniquement nerveuse. MATHIEU, en I884, rattache la production des lipomes à des troubles trophiques du système nerveux. En I890, il affirmait dans la gazette des Hôpitaux que "sous l'influence d'une viciation de l'action trophique du système nerveux, il se fait une surcharge graisseuse des éléments cellulaires de l'hypoderme, au même titre qu'il peut se faire une infiltration oedémateuse interstitielle". C'est la distribution symétrique des lipomes qui a fait penser à une influence du système nerveux périphérique. A ce propos, MATHIEU, écrivait que " le tonus maintenant l'équilibre nutritif des tissus est subordonné aux influences diverses exercées par les nerfs vaso-moteurs qui règlent l'apport sanguin, par

les filets trophiques régulateurs des échanges. Les centres trophiques eux-mêmes reçoivent constamment les excitations périphériques apportées par les nerfs sensitifs. Ainsi une lésion des nerfs sensitifs pourra, par voie réflexe, amener des troubles trophiques ". A l'appui de cette hypothèse, certains auteurs, tels RATHERY et BINET, insistent sur la topographie radiculaire des lipomes ; de même, CLERC et THIBAUT, en 1910, notent que la disposition des tumeurs se superpose à celle des racines rachidiennes.

Un autre ordre de fait peut être invoqué qui repose sur la constatation de lipomes au cours d'affections nerveuses systématisées. De fait, la lipomatose diffuse peut se rencontrer dans toutes les maladies du système nerveux qui présentent à un moment de leur évolution, des troubles trophiques. C'est ainsi qu'elle a été décrite associée à diverses maladies du système nerveux. BOUJU, MADELUNG, ACHARD puis TCHERKASSOF la décrivent dans le tabes. TCHERKASSOF, observant une poussée aigue à la suite de douleurs fulgurantes chez un tabétique, fait de la lipomatose une manifestation trophique du tabes. BUCHTERKIRSCH et BUNKE voient une lipomatose se développer chez un malade après une paralysie flasque. MOLLARD et CHATTOT l'ont signalée dans la syringomyélie, TARGOWLA, au cours de la paralysie générale.
DEVIC, LORAS et BLANC étudiant avec ROCHEGUDE les troubles nerveux de la Lipomatose Symétrique, relèvent son association avec un syndrome de compression médulaire, des maux perforants plantaires, des sciatiques, des épilepsies, un ictus hémiplégique, un traumatisme spinal. D'autres observations la signalent associée à des névrites (POPOFF), à des phénomènes

névralgiques (MATHIEU, BUCQOY, DARTIGNOLES), à des acropathies ulcéro-mutilantes (JOUFFREY). Enfin l'étiologie nerveuse est invoquée devant l'importance des phénomènes vaso-moteurs qui accompagnent parfois la lipomatose. MATHIEU la rapprochant de troubles comme les oedèmes constatés dans le cas de névralgies, de paralysies, insiste sur l'importance de l'élément vaso-moteur. Pour lui, les phénomènes vaso-moteurs purement congestifs de l'ordre de l'oedème et les productions plus stables telles que les lipomes, sont de même ordre et il n'y a entre eux que des degrés d'insensible progression . KUSTNER et DESNOS notent que la peau recouvrant les lipomes est sillonnée de veines dilatées. Toutefois malgré ces faits en apparence probants, la théorie nerveuse n'eut guère de crédit. SIREDY notait déjà en 1892 que les lipomes n'étaient nullement distribués sur le trajet des nerfs. DEVIC et LORAS se basant sur la rareté et l'extrême diversité des troubles nerveux, rejettent,comme la plupart des auteurs, la théorie pathogénique nerveuse et pensent que, dans la majorité des cas, les troubles nerveux constatés sont une conséquence de la lipomatose. Pour eux, le rôle du système nerveux semble se réduire à une influence vague, appréciable seulement dans la distribution des troubles trophiques.

En définitive, il est difficile de choisir parmi les nombreuses hypothèses pathogéniques proposées, dont aucune n'a fait sa preuve, et à chacune desquelles on peut adresser de sérieuses critiques. Mais nous aurons l'occasion de revenir tout particulièrement sur les rôles respectifs du système nerveux et du système endocrinien, ainsi que

sur leur importance, au cours de l'étude biochimique et physiologique du tissu adipeux que nous allons maintenant entreprendre .

BIOCHIMIE DU TISSU ADIPEUX

La connaissance du tissu adipeux, tant sur le plan physiologique que sur le plan biochimique, a bénéficié au cours de la dernière décade, de l'introduction de nouvelles techniques qui ont permis d'éclaicir de nombreux points restés jusqu'alors inexpliqués. C'est au marquage isotopique, en particulier, que l'on doit les acquisitions récentes les plus importantes réalisées dans ce domaine. Dans l'étude qui va suivre, nous rapporterons les travaux d'auteurs parmi lesquels nombreux sont ceux qui ont eu recours à cette méthode d'investigation.

Nous aborderons dans les divisions successives de ce chapître : le problème de la digestion et de la résorption des graisses, véritable prologue de leur métabolisme, puis la synthèse et le dépot des lipides ; nous envisagerons ensuite le problème de leur mobilisation et de leur transport, avant d'oborder celui de leur utilisation, pour terminer par la composition du tissu adipeux et ses rapports avec les dépots graisseux.

I - Digestion et résorption des graisses -

De nombreux travaux ont été consacrés au problème de la digestion et de la résorption des graisses, mais beaucoup de points demeurent encore obscurs, ce qui explique la variété des théories successivement émises. Cependant l'introduction de techniques telles que l'utilisation de molécules marquées par les radio-isotopes, la fistulisation des lymphatiques, ainsi que les perfectionnements apportés à la technique de chromatographie des substances lipidiques, ont permis, en éclaicissant certains points, un développement rapide des recherches. Nous résumerons d'abord brièvement l'action de la bile, du suc pancréatique et du suc intestinal dans la digestion et la résorption des lipides, avant d'étudier plus particulièrement le cas des triglycérides. La forme de passage à travers la paroi intestinale et les voies de transport nous retiendront assez longtemps, puis nous envisagerons le cas des phospholipides et du cholestérol, qui, bien qu'il ne fasse pas partie à proprement parler des lipides, trouve sa justification dans les rapports étroits qui existent entre sa résorption et celle des acides gras.

a) - La propriété que possède la bile d'émulsionner les lipides ainsi que son action zymosthénique sont connues depuis longtemps, et rendent compte de sa double intervention dans la digestion des graisses, en activant la lipase pancréatique, et dans leur résorption, en les solubilisant, mais le mécanisme même de cette activation reste obscur.

On admet sans doute possible,que la bile, et principalement le glycocolate et le taurocholate de soude qu'elle contient, dont on sait qu'ils diminuent la tension superficielle, ce qui permet la dispersion donc l'émulsion, favorise la résorption. Mais elle n'est pas indispensable et l'on a pu prouver que des quantités importantes de graisses peuvent encore être résorbées en son absence. Par contre, grande est son importance dans la résorption du cholestérol et cette influence est certainement plus indispensable qu'elle ne l'est ppur celle des graisses.

b) - Le suc pancréatique intervient à la fois par sa lipase et par sa cholestérolestérase.

Cas de la lipase -

A la suite de nombreuses expériences "in vitro", on admet actuellement que la lipase attaque préférentiellement les chaînes grasses en positions externes : ceci résulte du fait que la liaison 2, au centre de la molécule de triglycéride, est plus résistante que les liaisons I ou 3, ou, ce qui revient au même, que les liaisons externes sont plus fragiles. Il se formerait donc d'abord des I - 2 - ou - 2 - 3 diglycérides, puis des 2 monoglycérides, la dernière étape, qui aboutit à la formation de glycérol et d'acides gras, étant irréversible . Toutefois, des analyses faites "in vivo" sur le contenu intestinal, ont montré des quantités variables d'isomères I et 2 parmi les monoglycérides et, de ce fait, on ne peut donc exclure la passage des acides gras des monoglycérides de la position I à la position 2 par transestérification ou réarrangement intramoléculaire . Ceci conduit

à superposer à la notion de spécificité de position au cours de la lipolyse, celle de spécificité chimique. Dans des travaux récents, CLEMENT a montré qu'il y avait hydrolyse préférentielle des acides gras saturés en position I et 3 ; mais DESNUELLE et MATTSON ont montré que cette hydrolyse préférentielle des liaisons I et 3 intéressait indifféremment un acide saturé ou désaturé. Cependant on ne peut conclure actuellement que seule la position stérique de l'acide gras commande sa libération préférentielle, et il se pourrait aussi que certains substrats glycéridiques saturés soient hydrolysés en premier lieu, ce qui rendrait compte des phénomènes observés par CLEMENT.

Cas de la cholestérolestérase -

Les recherches de SWELL et CLEMENT ont permis de mettre en évidence la nette affinité de la cholestérolestérase pour certaines catégories d'acides gras, et l'on retrouve à son sujet la notion de spécificité chimique trouvée pour la lipase. C'est ainsi que si l'on considère les acides gras pris isolément des différences très nettes apparaissent entre les taux d'estérification. A cet égard, peuvent être rangés dans l'ordre les acides stéarique, palmitique, linoléique, en fonction de leur capacité croissante d'estérification , celle de l'acide stéarique étant particulièrement difficile . Il apparait donc que les acides gras qui estérifient le cholestérol sont les plus désaturés et ce fait a été vérifié avec un nombre important de substrats : acides gras de colza, saindoux, tournesol, mélange stéarique-linolénique, palmitique-oléique en mesurant uniquement l'in-

dice d'iode des acides gras estérifiés. Cet indice d'iode, qui rend compte de l'aptitude des chaînes grasses à capter l'iode en fonction des doubles liaisons, est toujours plus élevé que l'indice d'iode moyen des acides gras du substrat au départ.

c) - Quant à l'action du suc intestinal, qu'il nous suffise de rappeler qu'elle est identique à celle du suc pancréatique, mais à un degré moindre ; la lipase intestinale n'assurant l'absorption que de 30 à 40 % des lipides. Ceci est prouvé par le fait suivant : si, après pancréatectomie qui entraîne une viciation du métabolisme des lipides, l'injection d'insuline a une action curatrice, il reste cependant un déficit d'absorption de 70 % environ.

A) - Digestion et résorption des triglycérides -

Ce sont des triesters du glycérol et des acides gras . Les acides gras qui peuvent être saturés ou désaturés (série éthylénique) sont généralement de poids moléculaire élevé. Depuis la fin du siècle dernier diverses théories se sont succédées pour tenter d'expliquer l'absorption des lipides. Ainsi HOPPE - SEYLER, en 1877, puis MUNCK, en 1890, pensaient que les graisses pouvaient passer sans altération chimique dans les cellules intestinales, à l'état de fines gouttelettes. Cette théorie fut combattue en 1900 par PFLUGER, qui affirma que l'absorption était précédée de l'hydrolyse totale des glycérines en glycérol et acides gras, suivie de la reconstitution de ceux-ci dans la cellule intestinale. Puis VERZAR modifia cette conception en proposant

une théorie selon laquelle les acides gras libérés seraient capables de diffuser, non pas en formant des savons comme le pensait PFLUGER, mais en formant un complexe avec les sels biliaires, très hydrotropes. Ce complexe acide gras - sels biliaires, très facilement diffusible, se dissocierait après passage de la barrière intestinale ; les sels biliaires seraient excrétés, après avoir regagné le foie, et reprendraient ainsi leur cycle hépato-entérique. FRAZER, en 1940 reprenant le problème, proposait sa théorie particulaire, selon laquelle les acides gras sont absorbés à la fois sous forme de graisses non hydrolisées, à l'état de fine émulsion, et d'acides gras libres. Il faisait intervenir un phénomène d'électro-osmose entre les particules souvent très fines, chargées électriquement, et la membrane intestinale, chargée elle aussi. En 1945 FRAZER montre à l'appui de sa théorie que la lipolyse des triglycérides conduit à des mélanges de diglycérides, monoglycérides et d'acides gras libres.

Cette conception d'une hydrolyse partielle des glycérides au cours de la lipolyse a reçu une ample confirmation ces dernières années grâce à la mise au point d'une technique nouvelle de séparation chromatographique sur acide silicique des constituants lipidiques. Il résulte des recherches entreprises que l'hydrolyse des triglycérides se fait par étapes, les chaînes grasses étant arrachées avec une difficulté croissante ; ainsi, les diglycérides sont formés plus facilement que les monoglycérides, et eux-mêmes plus facilement encore que le dernier acide gras qui est arraché très difficilement. Parallèlement la possibilité de résynthèse des triglycérides à partir des glycérides partiels, par

la lipase pancréatique, a été démontrée récemment par BORGSTROM, mais, par contre, la synthèse à partir du glycérol et des acides gras est impossible .

Forme de passage des lipides à travers la paroi intestinale -

L'idée émise par PFLUGER, et soutenue par VERZAR d'une hydrolyse totale des graisses avant absorption, fut admise longtemps, jusqu'à ce que des travaux récents viennent à l'appui de la thèse de FRAZER sur la lipolyse partielle préalable. Cependant la libération quantitative intra-luminaire d'acides gras existe ; d'autre part, SCHMIDT-NIELSEN et CLEMENT ont trouvé des quantités appréciables de savons dans le contenu intestinal et dans la lymphe, si bien que la conception de PFLUGER pourrait etre en partie retenue. A l'opposé la théorie de FRAZER postule un passage des graisses sous forme moléculaire. Selon lui, les particules de l'émulsion intra- luminaire formée grâce aux monoglycérides, aux sels biliaires et aux acides gras libres du contenu intestinal, ont moins de 0,5 micron de diamètre. La pénétration de ces particules se ferait par des pores aménagés dans la bordure en brosse des cellules. Il en donnait comme preuve l'absorption d'émulsion de paraffine. Mais cette théorie a été très contreversée. De fait, la présence de pores à la surface des cellules est très contestée, et même après examen électronique, on n'a jamais pu les mettre en évidence. Il parait difficile de la soutenir à l'heure actuelle, encore que le problème de la forme chimique des molécules et leur état physico-chimique au moment du passage de la barrière intestinale, n'ait pu être encore éclairci. Ce problème en amène un autre qui est celui de la reconstitution des lipides après leur passage de la muqueuse intestinale.

Tous les auteurs s'accordent à reconnaître que de nombreux

remaniements s'effectuent à l'intérieur des cellules de la villosité, qui sont doublement polarisées comme l'a montré l'utilisation de molécules marquées ; mais ces remaniements ne peuvent se faire que dans certaines limites imposées par la nature des graisses ingérées. En ce qui concerne la synthèse des phospholipides, de nombreuses expériences, faites avec du phosphore et des acides gras marqués, prouvent indiscutablement qu'il y a phosphorilation dans les cellules de la muqueuse, et introduction d'acides gras dans les molécules de phosphatides. Selon VERZAR, le contrôle des phénomènes de phosphorilation est dévolu au cortex surrénal ; toutefois, la diminution du taux de résorption des graisses après surrénalectomie n'a pu être mise en évidence par tous les auteurs. Enfin on peut difficilement admettre avec FRAZER, faute de preuves suffisantes, que la perturbation des charges ioniques des membres cellulaires, due à la déperdition chloro-sodée, entrave le phénomène d'électro-osmose, responsable de l'absorption.

La resynthèse des triglycérides à partir des glycérides partiels et des acides gras est un phénomène important et de récentes expériences isotopiques démontrent qu'il y a redistribution des acides gras dans les molécules de glycérides au moment de leur passage de la muqueuse intestinale dans la lymphe. Enfin des résultats récents obtenus par CLEMENT, concernant la composition des lipides du contenu intestinal l'ont amené à formuler l'hypothèse que les graisses très désaturées seraient résorbées sans hydrolyse notable ; Cette hypothèse qui demande à être vérifiée, trouve un appui dans les expériences récentes de IVY.

Voies de transport -

On connait depuis longtemps la place prééminente que tient la lymphe dans le transport des graisses. L'hypothèse de FRAZER d'une répartition chylo-portale des graisses, selon laquelle les graisses neutres passeraient dans la lymphe et les acides gras libres dans le sang portal, n'est pas admise.

A la lumière des données dont on dispose actuellement, on peut envisager la lymphe comme vecteur principal des graisses. En effet, c'est elle qui draîne les acides gras à longue chaîne, en C I6, en grande partie sous forme de triglycérides, une faible fraction étant incorporée dans les phospholipides. Pour les acides gras de poids moléculaire inférieur, il se fait un partage entre les deux voies lymphatique et portale : les acides gras ayant moins de I6 atomes de carbone, sont retrouvés dans la lymphe en quantité décroissante suivant la longueur de la chaîne ; la voie portale parait absorber les acides gras à courte chaîne.

B) - Digestion et résorption des phospholipides et du cholestérol.

La découverte par LEBRETON et PANTALEON d'une lécithase active dans le suc pancréatique, suggère que les phospholipides peuvent être hydrolisés dans la lumière intestinale, comme l'ont montré des expériences faites avec des éléments marqués. D'autre part en comparant les résultats de l'ingestion des glycérides et des phospholipides marqués, on s'aperçoit qu'il y a des interconversions entre ces

lipides pendant l'absorption ; les glycérides resynthétisés seraient les précurseurs des phospholipides de la muqueuse et de la lymphe.

Quant au cholestérol, on sait depuis longtemps qu'il passe dans la lymphe et qu'il s'y trouve estérifié pour 50 %, mais le processus exact de sa résorption est mal connu. La cholestérolestérase du suc pancréatique agirait soit dans le sens de la synthèse, soit dans le sens de l'hydrolyse. Couplée avec la lécithase, elle estérifierait le cholestérol avec les acides gras libérés des molécules de lécithine. En fin la présence de graisses, dont on sait qu'elle facilite la résorption du cholestérol, ne semble pas indispensable. Cependant l'affinité de la cholestérolestérase pour certaines catégories d'acides gras, démontrée par SWELL et CLEMENT, pourrait expliquer les différences trouvées dans l'absorption du cholestérol en fonction de la nature des graisses du régime.

II - Synthèse des graisses dans le tissu adipeux -

Pendant longtemps on a attribué au foie un rôle presque exclusif dans la synthèse des acides gras, et ce, malgré les recherches anciennes qui montrent que le tissu adipeux a une activité métabolique remarquable. En effet si les travaux de SCHONHEIMER et RITTENBERG, et après eux de nombreux auteurs, ont paru apporter des preuves suffisantes pour faire admettre que le foie est le siège essentiel de cette synthèse, il n'en reste pas moins que le tissu adipeux est autre chose qu'un lieu de réserve passif, acceptant le surplus des graisses circulant dans l'organisme et

de ce fait son étude revêt de l'importance .
En effet, sans minimiser le rôle du foie CHAIKOFF, MASORO, et BAUDEN notent que des rats privés de foie incorporent autant d'acétate dans les acides gras que les rats complets.
Les travaux de POPJAK et BEECKMANS permettent d'objectiver, chez le lapin, une activité spécifique des acides gras hépatiques inférieure à celle des acides gras intestinaux ou pulmonaires. Toutefois des réserves s'imposent : on peut toujours supposer, lorsque l'incorporation est mesurée plusieurs heures après l'administration d'acétate, que les acides gras proviennent du foie par voie sanguine ; d'autre part, les résultats dépendent des distributions peut être différentes du précurseur marqué dans chaque organe. Mais, à l'appui de cette donnée, beaucoup d'auteurs apportent des preuves en faveur d'une synthèse directe d'acides gras dans certains organes comme le cerveau, le muscle cardiaque, l'intestin, le poumon, le rein, l'aorte, la glande mammaire. Cependant il faut noter que, dans un tissu donné, les différents constituants peuvent renfermer des acides gras d'activité spécifique très différente. En ce qui concerne le tissu adipeux, son pouvoir lipogène est indéniable, mais les acides gras des réserves ne sont pas tous d'origine synthètique, les dépôts lipidiques s'enrichissant et se renouvellant en acides gras apportés par l'alimentation. Toutefois, il importe de souligner, dès à présent, que les lipides se forment dans l'organisme, en presque totalité, à partir d'aliments non lipidiques. En effet l'adipogénie endogène se fait presque exclusivement aux dépens de matériaux protéiques et glucidiques. C'est ainsi que le tissu adipeux, pour sa part, peut synthétiser les graisses non

seulement à partir de l'acétate, mais aussi à partir du glucose. De fait, après un jeûne suivi de renutrition, le glycogène se dépose dans le tissu adipeux où il est remplacé après quelques jours par la graisse. De plus, on sait depuis longtemps que lorsque l'organisme transforme ses glucides en lipides, le quotient respiratoire devient supérieur à l'unité. Or, c'est très précisément ce qui se passe lorsqu'on fait incuber du tissu adipeux, riche en glycogène, dans du sérum, alors que ce même quotient reste inférieur à l'unité si le tissu adipeux est dépourvu de glycogène. Notons, à ce propos, que l'insuline favorise fortement le dépôt du glycogène dans le tissu adipeux et provoque l'augmentation du volume des cellules adipeuses et de la quantité de graisse, dont elle favorise la synthèse intra-cellulaire . En outre, activant la formation des acides gras aussi bien dans le tissu adipeux que dans le foie, elle est indispensable à la lipogènèse.

C'est l'utilisation des isotopes qui a permis de localiser la lipogénèse dans l'organisme et il découle de nombreux travaux qui y ont été consacrés qu'elle se fait bien davantage dans le tissu adipeux que dans le foie

L'étude de la lipogénèse dans le tissu adipeux a bénéficié des travaux de nombreux auteurs, parmi lesquels il faut citer tout particulièrement FAVARGER. Cet auteur a procédé à des séries d'expériences, sur des animaux intacts, sacrifiés peu de minutes après l'injection d'acétate, de deutérium, ou de glucose, afinde pouvoir mesurer leur activité spécifique dans le tissu adipeux, avant que les acides gras hépatiques ne puissent y parvenir par voie sanguine. D'une première série d'essais il ressort que le lieu de l'injection a une influence

sur la vitesse d'incorporation des différents éléments . En effet l'activité totale des acides gras, ainsi que leur proportion dans le foie, l'épiploon et le mésentère, est plus importantesi l'injection est intraveineuse que si elle est intrapéritonéale ou sous-cutanée . Il faut donc procéder à des injections intraveineuses pour que les éléments marqués atteignent le plus vite possible les lieux de synthèse éventuels. En mesurant la proportion d'acides gras néoformés présente dans le foie par rapport aux acides gras néoformés totaux, chez la souris, FAVARGER constate que la proportion d'acides gras marqués, présente dans le foie, augmente avec le temps. Donc il ne serait être question d'une synthèse préalable dans le foie suivie d'un transport dans le reste de l'organisme.
Par l'incorporation d'acétate marqué dans le tissu adipeux de souris amaigries, cet auteur constate que les graisses du mésentère sont plus actives que celles du foie dans quatre cas sur cinq. POPJACK et BEECKMANS obtiennent des résultats identiques chez le lapin : l'activité spécifique des acides gras de l'intestin et surtout du poumon dépasse de beaucoup celle des acides gras hépatiques. Cependant il convient de remarquer que les graisses n'ont pas toute la même activité : ainsi les graisses sous-cutanées sont presque aussi actives que celles de l'épiploon ou du mésentère, alors que les graisses inguinales le sont fort peu.

Mais l'activité lipogène du tissu adipeux ne s'exerce pas seulement pendant la reconstitution des réserves, et les mêmes expériences conduites sur des animaux non amaigris font ressortir des résultats identiques : le mésentère, l'intestin

et le poumon sont notablement plus actifs que le foie. Après injection intraveineuse de glucose, les résultats sont pratiquement superposables, bien qu'à un degré moindre, mais il faut noter que les chiffres obtenus ne sauraient etre comparés car il y a un certain retard dans la synthèse à partir du glucose, par rapport à l'acétate. FAVARGER a résumé la participation à la synthèse des acides gras pour chacun des tissu les plus significatifs : l'activité spécifique est de loin la plus importante pour les graisses brunes interscapulaires, puis, par ordre décroissant, viennent le mésentère, le poumon, le foie, l'intestin et le muscle.

Bien que les renseignements pour élucider le mécanisme de la synthèse des graisses dans le tissu adipeux soient très peu nombreux comparativement à ceux qui permettent de comprendre la synthèse dans le foie, on peut dégager à l'heure actuelle un certain nombre de faits, grâce aux commosés marqués. Ainsi les acides gras des phospholipides du tissu adipeux du rat sont environ cinq fois plus fortement marqués que ceux des glycérides, après injection intraveineuse d'acétate. Dansles poumons et l'intestin, le rapport est moins élevé, alors que dans le foie, les acides gras des glycérides ont une activité spécifique supérieure à celle des phospholipides ; ces différences provenant probablement avant tout d'une dilution très variable par les phospholipides constitutionnels. Dans le tissu adipeux, 4 % des acides gras seulement sont sous forme de phospholipides . D'après ces résultats ils pourraient être des intermédiaires obligatoires dans la synthèse des glycérides. Mais, les phospholipides se synthétisant là où ils sont le plus abondants, leur

activité spécifique plus grande pourrait provenir donc de raisons topographiques.
Les travaux d'HAUSBERGER, en ce qui concerne l'insuline, établissent un parallèle entre la synthèse dans le tissu adipeux et la synthèse hépatique, mais de nombreuses recherches sont encore nécessaires pour pouvoir affirmer que la synthèse des graisses suit un chemin parallèle dans les deux tissus.

Le mécanisme intime général de synthèse des acides gras a bénéficié des remarquables travaux de LYNEN. On sait aujourd'hui que le catabolisme du glucose et des acides aminés aboutit à un radical acétyle, longtemps appelé "acétate actif", et qui est en fait la combinaison du radical acétyle avec le coenzyme A. Les acétyl-coenzymes A entrent dans une chaîne métabolique de condensations : l'hélice de LYNEN, dans laquelle huit ou neuf radicaux bicarbonés s'ajouteront successivement pour former un acide gras en C I6 ou en C I8.

En conclusion, les travaux de nombreux auteurs, parmi lesquels WERTHEIMER, ROSE, SHAPIRO, FELLER, HAUSBERGER et FAVARGER, démontrent sans équivoque que le tissu adipeux possède l'équipement enzymatique approprié à l'élaboration des graisses à partir de l'eau, de l'acétate et du glucose. Il est exclu que les quantités considérables d'acides gras marqués, présents dans le tissu adipeux, quelques minutes après l'injection d'acétate ou de glucose, proviennent du foie, puisque cet organe renferme des acides gras moins actifs, et que le sang en est presque dépourvu. Notons à cet égard que pour certains auteurs, les acides gras libres du sang circu-

lant, seraient aux graisses ce que la glycémie est aux glucides.
Quelle que soit la voie de pénétration du glucose dans l'organisme, l'activité lipogène du tissu adipeux dépasse celle du foie. D'après HAUSBERGER le tissu adipeux oxyde beaucoup moins de glucose et d'acétate que le foie, et l'on peut donc en déduire que dans le tissu adipeux les synthèses ont le pas sur les dégradations.
Pour FAVARGER, il est hors de doute que, d'une façon générale, le rôle du foie dans la synthèse des graisses a été surestimé, car de toute évidence leur élaboration s'accomplit pour une très large part dans le tissu adipeux lui-même.

III - Dépôt des lipides -

Nous venons de voir que les recherches récentes ont mis l'accent sur l'importance prépondérante du tissu adipeux dans la synthèse des graisses. Mais il est un fait connu depuis longtemps : c'est son aptitude particulière à capter les graisses du sang. Là encore les isotopes ont permis de confirmer cette propriété si spéciale au tissu adipeux. En effet, le marquage des acides gras fait ressortir qu'il reçoit à la fois des lipides d'élaboration intra-hépatique, livrés à la circulation, et des lipides exogènes résorbés qui gagnent la circulation générale par voie lymphatique. Les travaux de SHAPIRO et WERTHEIMER apportent confirmation de ces faits : le tissu adipeux d'un rat, placé au contact d'une émulsion de lipides, absorbe les seuls acides gras libres et les glycérines.
D'autre part, ce même tissu incubé avec du sérum prélève

jusqu'à 25 % des acides gras de ce sérum. A noter que l'action inhibitrice du fluorure s'exerce sur l'absorption des acides gras des glycérides, mais non sur celle des acides gras libres : le tissu adipeux effectuerait donc l'hydrolyse des triglycérides avant d'incorporer les acides gras dans ses propres glycérides. Les expériences de HAVEL montrent qu'il existe certainement un équilibre entre les acides gras hydrolysés par la lipoprotéine-lipase des tissus et les acides gras libres du sang circulant. Enfin l'hydrolyse préalable des glycérides dans le milieu circulant favorise probablement le captage des acides gras, puisque les acides libres sont plus aisément absorbés.

IV - Mobilisation et transport des graisses de réserve -

Le problème de la mobilisation des réserves adipeuses est un chapître important du métabolisme des lipides. Rappelons, en exergue, les travaux de WASSERMANN, selon lesquels, les cellules adipeuses primitives ont une origine mésenchymateuse périvasculaire. Ceci explique que le tissu adipeux soit en étroite liaison avec les réseaux capillaires et nerveux , mais, sa différenciation précoce au cours du développement, lui confère une individualité poussée.
Ainsi, le tissu adipeux, tissu de réserve par excellence, est loin d'être passif, comme on l'a cru très longtemps, et, tout en conservant dans une certaine mesure son autonomie, il demeure capable de répondre immédiatement aux diverses sollicitations de l'organisme, de sorte que, dans les conditions normales, la mobilisation des graisses et leur utilisation

sont remarquablement ajustées.

Mais, si les réserves lipidiques peuvent être mobilisées, le mécanisme même de cette mobilisation nous échappe encore. A la suite des expériences de FAVARGER, qui montre que le tissu adipeux contient une cholestérolestérase, on pense que les acides gras quitteraient le tissu adipeux en estérifiant le cholestérol.

Cependant d'autres auteurs pensent plutôt que la forme de mobilisation des lipides serait les acides gras libres. Mais il convient de remarquer, à ce propos, que si les acides gras libres échappent à l'estérification par le glycérol ou le cholestérol, ils se trouvent liés aux lipoprotéines par des liaisons de type "cénapses", bien étudiées par MACHEBOEUF. Ce qui fait que seule une infime fraction serait véritablement libre, ni estérifiée, ni cénapsée. Quoi qu'il en soit, c'est cette fraction de lipides sériques qui est considérée par maints auteurs comme le véhicule idéal pour le transport de l'énergie lipidique depuis les réserves adipeuses jusqu'à l'organe utilisateur, le muscle ; c'est dans cette optique, qu'on peut considérer que les acides gras libres sériques sont aux lipides ce que la glycémie représente dans le métabolisme des glucides.

Outre une alimentation riche en glucides et en protides qui influence directemnt la mobilisation et la teneur en acides gras libres du plasma, deux facteurs exercent une influence importante : le facteur nerveux et le facteur endocrinien, dont nous allons étudier le rôle.

a) Rôle du système nerveux -

Ce sont les nombreuses constatations cliniques et anatomo-

pathologiques faites sur l'homme, ainsi que les expériences tentées sur l'animal, qui ont amené peu à peu les chercheurs à envisager une participation nerveuse dans la mobilisation et la répartition des graisses de réserve. Les premières expériences dans ce domaine sont dues à TOLDT, qui constate que la section des troncs nerveux d'un territoire donné provoque une hyperadipose de la région intéressée. A sa suite, de nombreux auteurs, entre autres WERTHEIMER, montrent également que la suppression de l'innervation du tissu adipeux dans une région donnée a pour effet de retarder à la fois le dépôt et le départ des graisses au niveau des réserves adipeuses. CLEMENT, en 1947, met au point une méthode qui permet de mesurer le taux de cette mobilisation, et l'applique ensuite à l'étude des facteurs hormonaux.

Les travaux récents ont fait abandonner définitivement la conception ancienne du tissu adipeux, considéré comme inerte. En effet, les phénomènes de dépôt et de mobilisation des graisses de réserve sont essentiellement actifs, et l'adipopexie d'un territoire adipeux n'est jamais régie directement par l'apport sanguin. Les phénomènes de mobilisation réalisés au niveau de chaque dépôt sont pour une grande part fonction de ce que CLEMENT appelle des "tendances locales" au niveau de ces diverses formations. Ceci explique, qu'au cours du jeûne, il existe une mobilisation préférentielle au niveau de certains dépôts, variable suivant les sujets. Les différents tissus adipeux de l'organisme sont donc inégalement sollicités, et ce caractère individuel, est certainement fonction de l'innervation propre à chacun d'eux, du moins dans une certaine mesure.

b) Rôle des glandes endocrines -

L'existence d'un contrôle hypophysaire du métabolisme des lipides est affirmé depuis longtemps, et l'on sait que l'hypophys ectomie entrave leur mobilisation. Cependant tout permet de penser que la glande hypophysaire n'agit pas directement, mais par l'intermédiaire de son relais surrénalien. C'est VERZAR, qui, l'un des premiers, a mis en évidence l'influence des surrénales dans les phénomènes de transport et de mobilisation des graisses. Après lui, les expériences de nombreux auteurs, notamment STETTEN, SALCEDO, BARNES, SCHAEFFER, et CLEMENT, ont permis de dégager les notions suivantes : les deux parties médullaire et corticale de la surrénale interviennent conjointement, l'adrénaline étant indispensable à la mobilisation, la cortine intervenant dans le transport des acides gras mobilisés. L'adrénaline intervenant soit en tant que médiateur chimique, soit en tant qu'hormone surrénalienne, semble ainsi tenir sous sa dépendance l'utilisation par l'organisme d'u n des métabolites les plus importants comme source d'énergie pour les cellules. Mais son action adipokinétique brutale ne doit pas faire oublier qu'elle favorise également l'oxydation complète des graisses et qu'elle pourrait intervenir en synergie étroite avec la thyroxine, qui provoque expérimentalement, elle aussi, la mobilisation des graisses.
En définitive, l'antéhypophyse, par son hormone somatotrope, et la surrénale, par l'adrénaline et la cortisone, agissent dans le même sens par des mécanismes différents.

Le rôle de l'insuline a été bien étudié par des auteurs tels que DRURY, SCOZ, WERTHEIMER, HAUSBERGER et FAWCETT. Il résulte de leurs travaux que, si l'insuline n'agit directement que sur le métabolisme des glucides, elle est cependant indispensable à la lipogénèse qu'elle commande. Effectivement elle active la formation des acides gras aussi bien dans le foie que dans le tissu adipeux et permet l'accumulation de glycogène dans la cellule adipeuse. Inversement elle inhibe la glycogenèse d'origine lipidique, et serait capable à grosses doses, d'inhiber la mobilisation des acides gras de réserve, leur transport vers le foie et leur oxydation. D'après BEST, elle favoriserait le transport des acides gras intra-hépatiques nouvellement synthétisés vers le tissu adipeux. Toutefois son mode d'action n'est pas encore éclairci, et, à côté de son action sur l'hexokinase, interviendrait-elle peut-être au niveau de l'acide pyruvique ou acétique, plaque tournante du métabolisme intermédiaire. De plus, il faut prendre en considération la présence dans le pancréas du facteur lipocaïc de DRAGSTEDT, intervenant comme substance lipotrope. La régulation hormonale de la mobilisation des lipides du tissu adipeux est sans doute complexe, mais il est remarquable de constater qu'il est doué d'une intense activité métabolique. Ainsi, grâce à son organisation si particulière qui le rend directement sensible aux deux types de régulation, nerveuse et hormonale, est-il en mesure de répondre immédiatement aux besoins de l'organisme.

V - Utilisation des lipides -

La mobilisation des réserves lipidiques et leur transport, qui se fait au moins en partie sous forme de cholestérides, assurent à distance leur utilisation dans les différents tissus. A ce niveau, les acides gras, exogènes ou endogènes, subissent une oxydation. Cependant si certains tissus tels que le coeur, les reins ou les muscles, adaptés qu'ils sont au catabolisme du glucose, consomment peu de lipides, le foie est de loin l'organe qui en consomme le plus . Toutefois, son rôle primordial dans l'utilisation des lipides ne doit pas faire oublier leur utilisation dans le tissu adipeux lui-même.

En effet, si une partie des acides gras alimentaires va directement au foie, où elle est oxydée, une dégradation lipidique peut avoir lieu dans le tissu adipeux lui-même. La preuve en est fournie par le fait que le tissu adipeux d'un animal à jeun, ayant perdu sa réserve glucidique, voit son quotient respiratoire devenir inférieur à l'unité.

Les lipides sont oxydés, dans le tissu adipeux, jusqu'au stade ultime, eau et gaz carbonique, car il ne se forme pas de corps cétogènes. Les co-facteurs intervenant dans les systèmes enzymatiques sont les mêmes que dans le foie : coenzyme A, ATP, MG, et le processus est donc probablement comparable. Les lipides seraient utilisés, au niveau du tissu adipeux, sous forme d'acides gras libres, leur catabolisme paraissant lié à l'activité lipasique de ce tissu.

VI - Composition du tissu adipeux -

La composition du tissu adipeux, qui est un facteur important à considérer à l'état normal ou pathologique, varie non seulement avec les conditi ns alimentaires, mais aussi avec les processus de synthèse et de dégradation dont-il est le siège. Au cours d'expériences conduites chez des animaux, on s'aperçoit que pour une alimentation uniquement glucidique la nature des lipides formés n'est pas la même suivant la localisation du tissu dans l'organisme. La proportion d'acides gras saturés étant plus élevée dans les organes profonds, il faut tenir compte également de l'influence de la température ambiante, mais surtout de l'intervention des systèmes enzymatiques ; ils remanient les acides gras en saturant ou désaturant les doubles liaisons. J. POLONOVSKI, dans sa remarquable étude biochimique du tissu adipeux, résume dans un tableau la composition en acides gras d'une graisse humaine. Il ressort de ce tableau qu'elle renferme plus de 50 % d'acides gras monoéthéniques, l'acide oléique (en C I8), à lui seul, représentant 45 % ; la fraction restante se partage entre acide en C I6 (6 %), et en C I4 (0,3 %). Viennent ensuite les acides gras saturés avec 35 % qui se décomposent comme suit : acide palmitique en C I6 (25 % à lui seul), acide stéarique en C I8 (7 %), acide laurique en C I2 et myristique en C I4 (3 %). Enfin, les acides polyéniques ressortissent à I3 %, dobt II % pour l'acide linolénique et 2 % pour l'acide arachidonique.

On voit donc la place importante que tiennent,

dans la composition du tissu adipeux, les acides oléique , palmitique et linoléique ; i l importe de noter la prépondérance des acides insaturésqui y figurent pour près de 65 %. De ce fait la composition en acides gras des triglycérides, qui représentent 99 %des lipides, revêt une grande importance. De plus la réserve d'acides linoléique et arachidonique (I3 %), acides polyinsaturés nécessaires au métabolisme cellulaire, apparaît fondamentale lorsqu'on sait que l'organisme ne peut synthétiser les acides gras qui ont plusieurs doubles liaisons.

Enfin, hormis les glycérides, le tissu adipeux renferme une quantité minime de phospholipides, surtout rencontrés dans les cénapses lipidoprotéiniques. Quant au cholestérol, il s'y trouve à un taux inférieur à I %; à côté des tocophérols, des caroténoïdes du squalène et des stéroïdes hormonaux, à des taux infimes.

VII - Rapports du tissu adipeux et des dépôts de graisse dans l'organisme -

A l'état normal, il existe un état d'équilibre, au niveau du tissu adipeux, entre l'apport glucido-lipidique exogène et l'utilisation des matériaux lipidiques, en fonction des besoins de l'organisme. Ainsi l'alimentation joue un rôle non négligeable dans les limites assignées par cet équilibre : tout excès d'apport par rapport aux dépenses énergétiques entraîne une surcharge lipidique ; inversement, quand la demande énergétique dépasse l'offre alimentaire, on voit s'accroître la mobilisation et l'utilisation des lipides endogènes. L'adipogénie, qui règle l'adipopexie, procédant soit directe -

ment des lipides exogènes, soit indirectement de la transformation des glucides. Parallèlement, le tissu adipeux est en mesure de pourvoir à chaque instant aux besoins des autres tissus en lipides. Or, si une carence d'apport entraîne ipso facto une diminution du pouvoir lipogénétique du tissu adipeux, celui-ci reste cependant tout à fait apte à fixer les lipides et les glucides exogènes, et retrouve très vite une lipogénèse normale dans les heures qui suivent la réalimentation. Ceci aide à comprendre pourquoi les dépôts graisseux, qu'ils soient parcellaires ou généralisés, comme dans l'obésité, sont en général si stables.

Par ailleurs, des expériences effectuées chez divers animaux, en particulier la souris, ont permis, grâce au palmitate marqué, de constater que la vitesse de renouvellement des acides gras chez l'animal obèse semble considérablement diminuée par rapport à l'animal normal. Mais, comme le fait justement remarquer J. POLONOVSKI, cette vitesse de renouvellement est sous la dépendance d'un ensemble de mécanismes biochimiques et physiologiques dont les causes de dérèglement peuvent être multiples : alimentaires, endocriniennes ou nerveuses.

Conclusions -

L'étude biochimique du tissu adipeux suggère, en ce qui concerne la lipomatose, que cette affection doit trouver son origine dans une dysfonction du tissu adipeux lui-même. L'accumulation des réserves lipidiques, représentant l'épargne de l'énergie normalement utilisée pour assurer leur renouvellement, qui conditionne leur utilisation, il

semblerait donc, sans que l'on puisse évoquer, à proprement parler, une maladie métabolique, qu'il existe dans la lipomatose un trouble métabolique consistant en une dépression des processus du catabolisme lipidique. Ce trouble répondrait à une lésion biochimiquefondamentale, de nature enzymatique, intéressant probablement la lipase, qui commande l'hydrolyse des glycérides en acides gras, hydrolyse indispensable à leur mobilisation. Mais comme nous l'avions souligné dans notre introduction, ce dysmétabolisme ne saurait rendre compte, à lui seul, de l'adipopexie tissulaire organisée et circonscrite, si spéciale à la lipomatose. Nous sommes donc amenés à admettre l'intervention des glandes endocrines et surtout du système nerveux dont l'influence sur la répartition locale, le dépôt et la mobilisation des lipides, a été prouvée par de nombreuses expériences, et ce, de manière indiscutable. Ces influences, tant hormonales que nerveuses, entrent dans le cadre d'une régulation générale de l'organisme, commandée par les besoins en lipides.

Nous avons vu la complexité des phénomènes biochimiques et physiolog iques, l'interdépendance et l'interpénétration de leurs mécanismes, ce qui explique que de nombreux points restent encore obscurs. Seule la connaissance complète de ces mécanismes nous permettra de comprendre le métabolisme du tissu adipeux chez le sujet normal, chez l'obèse et, par voie de conséquence, chez le lipomateux.

- T R A I T E M E N T -

L'alimentation intervenant directement dans la lipogenèse, il paraitrait logique d'imposer, dans la lipomatose, un régime de restriction glucido-protéique. Qu'il nous suffise de rappeler le remarquable pouvoir lipogénetique du tissu adipeux ainsi que l'efficacité d'une régulation qui ajuste très exactement l'utilisation des lipides aux sollicitations de l'organisme, et l'on comprendra que cette mesure diététique soit vaine.

Il n'existe pas, du moins à notre connaissance, de traitement bien établi de la lipomatose. Aussi, à la lumière des données biochimiques et physiologiques recueillies au cours de cette étude, nous permettrons-nous de proposer un schéma thérapeutique suggéré par certains auteurs, tels J. POLONOVSKI.
Ce traitement,dont les bases physiologiques répondent à des faits expérimentaux concrets et bien définis, consiste en l'administration simultanée d'extrait anté-hypophysaire et de cortisone. Hormone somatotrope et cortisone sont toutes deux nécessaires et nous insistons sur ce fait. En effet, elles sont actives ensemble, mais aucune des deux, seule, n'a d'effet sur la mobilisation des graisses. Ce traitement doit être poursuivi au moins un mois aux doses thérapeutiques habituelles.

Quant au traitement chirurgical il garde

toute sa valeur. Il consiste dans l'exerèse du lipome qu'il faut enlever en totalité et qui se clive, en général, assez facilement. Le geste chirurgical, qui n'est souvent que palliatif, répond à des indications précises.

Hormis l'indication majeure, représentée par les cas où la masse lipomateuse entraîne des phénomènes de compression médullaire, cas qui restent exceptionnels, mais pour lesquels la sanction chirurgicale s'impose de façon absolue comme seule curatrice, les indications découlent soit du volume, soit de la localisation disgracieuse de la tumeur. Dans ce dernier cas c'est le préjudice esthétique, et son retentissement psychique éventuel, qui commandent l'intervention. Mais il faut savoir que les récidives, locales ou à distance, sont loin d'être rares, du moins quand il s'agit de lipomes multiples et seuls les lipomes uniques peuvent faire escompter une guérison définitive. Quant à la dégénérescence maligne, qui a parfois été invoquée, nous ne connaissons pas de cas où elle ait été rapportée.

- C O N C L U S I O N S -

I - La Lipomatose Symétrique est une affection rare, qqi se voit le plus souvent chez l'homme, et dont nous connaissons à l'heure actuelle d'assez nombreux cas où l'évolution a revêtu un caractère aigu.

II - L'observation que nous rapportons concerne un cas de Lipomatose Symétrique Bi-latérale présentant les caractères suivants : il s'agit d'un homme de 41 ans, éthylique, dont les éléments lipomateux, après une période de stabilisation d'u n an environ, ont évolué par poussées aigues successives, non accompagnées des signes généraux habituellement décrits.

III - Chez ce malade, l'indication opératoire a été posée essentiellement en raison de la localisation disgracieuse et du volume des lipomes cervicaux. Les suites ont été simples et le résultat chirurgical excellent. L'on n'a pas constaté de récidive locale, six mois après l'intervention.

IV - Nous avons étudié la biochimie du tissu adipeux

et ce faisant, nous avons essayé de dégager les bases d'une pathogénie dont de nombreux points, cependant, restent encore obscurs.

Vu, le Doyen :
H. HERMANN

Le Président de la Thèse :
Monsieur le Professeur ENSELME

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 9 mai 1960
Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,
André ALLIX.

- B I B L I O G R A P H I E -

I - ABAZA (A.), PARAF (A.), DESECHALIERS (J.) et GREGOIRE (M.)
Cirrhose pigmentaire et Lipomatose
- Bull - Soc -méd. Hôp. Paris, I950, (4), 367 -373-

2 - ASTAOUROFF Mme (O) - Contribution à l'étude de l'Adénolipomatose àprédominance cervicale. Thèse Paris,I904 -

3 - ANSQUER (J.) - Contribution à l'étude de la Lipomatose Symétrique diffuse, à prédominance cervicale - Thèse Paris, I938.

4 - BABONNEIX (L.) et SPANOVSKI (Melle) - Deux cas d'Adipose douloureuse -
- Bull. Soc-méd-Hôp. Paris, I9I3, 36 (3), 432 - 437.

5 - BENARD (H.), GAJDOS (A.) et PEQUIGNOT (H.) - Lipomatose de Roch chez 2 soeurs jumelles univitellimes - Presse méd. , I954, 62, (I), 579 - 585.

6 - BENSAUDE (R.) - La théorie lymphogène de la Lipomatose Symétrique àprédominance cervicale.
- Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, I9I4, 37 , 960 - 965 .

7 - BLINDMANN (S.) - Contribution à l'étude des différentes formes de Lipomatose Symétrique - Thèse Paris, I9I4 .

8 - BOCCA (Cl.R.) - Adenolipomatose symétrique et érythème polymorphe . - Le Documentaire Médical, I936, I6 , 25 - 29 .

9 - BOURBOULOUX (R.) - Contribution à l'étude des Lipomatoses segmentaires - Thèse Strasbourg, I94I.

I0 - CHEVALLIER (P.) - L'origine syphilitique de l'Adenolipomatose - Bull. Soc. franc. Derm -Syph. I935, 42 , I572 - I575 .

11 - CHEVALLIER (P.) -Le stade de début de l'Adenolipomatose. - Le Sang, I934, 8 , 7I4 - 7I8 .

12 - CLEMENT - COUJARD (G.) et TRUET (J.) - A propos de 3 cas de maladie de Lannois-Bensaude - Sem. Hôp. Paris, I953, 9 , 409 - 4I7 .

13 - DEVIC (A.) et BOURRAT - Deux cas de Lipomatose - Lyon méd., I925, I35 , I05 - I07 .

14 - DEVIC (A.), LORRAS et BLANC (H.) - Lipomatose et compression médullaire - Lyon méd., I938, I6I , (I), 30I - 304 .

15 - EVEN (R.) et SORS (Ch.) -La neurolipomatose d'Alsberg , forme particulière de la neurofibromatose de Recklinghausen - Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, I955; (4), 3I7 - 324 .

16 - EVEN (R.) et SORS (Ch.)-Neuro-lipomatose d'Alsberg et nermofibromatose de Recklinghansen . - Presse méd. , I955, 63, (I), 6I0 - 6I4 .

17 - FUNCK-BRENTANO (P.) - Lipomatose et dystrophies congénitales monstrueuses de l'avant-bras et de la main. - Sem. Hôp. Paris, I95I, 69, (3), 2693 - 2695 .

18 - GEBALI (E.) - La Lipomatose Symétrique - Thèse Lyon, I936.

19 - GENET (M.L.) - Lipome pur, sous-conjonctival,bilatéral symétrique - Lyon méd. I930, I46, (2), I52 - I54 .

20 - GEROFSKY (D-G.) - La Lipomatose Symétrique multinodulaire, forme aiguë - Thèse Paris, I937 .

21 - GOUGEROT (H.), BLUM (P.) et BRALEZ (J.) - Lipomatose nodulaire et symétrique - Bull. Soc. franç. Derm.- Syph. , I932, 39 , (I), 527 - 529.

22 - GOURY (H.) - La lipomatose mésosomatique de Roch - Thèse Paris, I940 .

23 - HELLIER (F.F.), CAMB (M.A.) et LOND (M.R.C.P.) - Hereditary multiple Lipomata, Lancet, I935, 228, (I), 204 - 205 .

24 - JACQUIS (H.) - La Lipomatose Symétrique multinodulaire aiguë - Thèse Lyon, I940 .

25 - JAUSION -et GRANDCLAUDE - Lipomes télengiectasiques multiples simulant une maladie de Recklinghausen - Bull. Soc. franç. Derm.-Syph. I926? 88 ? 29 6 32 .

26 - JOUFFREY (A.) - Acropathies ulcéro-mutilantes et Lipomatose . - Thèse Lyon , I953 .

27 - KRICK (G.B.) - Contribution à l'étude de l'Adenolipomatose Symétrique àprédominance cervicale - Thèse Paris, I938 .

28 - LAUNOIS (P.E.) et BENSAUDE (R.) - De l'Adénolipomatose symétrique à prédominance cervicale - Presse méd. , I898, 6, (I), 293 - 298 .

29 - LAURENTIER (C.) et VALDIGUIE (A.) - Lipomatose et Hypercholestérinémie - Ann. Derm. Syph., I927, 8, (6), 297 - 298 .

30 - LIVERMORE (G.R.) - Lipoma of the Scrotum - J.Urol. (Baltimore), I948, 68, I53 - I55.

31 - MAY (E.), FAULONG (M.) et KIPFER (M.) - Deux observations d'hypertrophie des gros orteils avec double mal perf orant plantaire - Association d'Adénolipomatose symétrique. - Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1937, (I), 398-402.

32 - MICHON (P.) - L'Adénolipomatose symétrique - Presse méd. 1936, 44, (I), 663 - 664 .

33 - MICHON (P.), LOUYOT (P.) Mme LOCHARD et SOLLIER (J.). Gynécomastie avec sécrétion, lipomatose et troubles cardiaques - Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1948, (I), 256 - 258 .

34 - MICHON (P.) et ROSE (F.) - Adénolipomatose symétrique familiale - Bull. Soc. franç. Derm - Syph., 1935, 42, 1005 - 1007 .

35 - MILLER (J.K.) - Multiple symétrical lipomatosis. J.A.M.A., 1936, 106, 2059 - 2060 .

36 - PAILLARD (M.L.) - La Lipomatose nodulaire multiple de la ceinture et des membres - Thèse Strasbourg, 1949 .

37 - PAILLARD (H.), de VILLAUCOURT (M.L.) et DEPUILLY (J.) - Trois nouvelles observations de lipomatose nodulaire multiple de la ceinture et des membres - Presse méd., 1944, 16, 253.

38 - PASTEUR-VALLERY- RADOT et DOLFUS (M.A.) - Adipose douloureuse diffuse avec modification de la selle turcique - Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1922, 46, (I), 1016-1022 .

39 - PONCET (A.) et LERICHE (R.) - Les lipomes d'origine tuberculeuse - Bull. Acad. Méd. (Paris), 1907, 57, (I), 418 - 428 .

40 - RATHERY et BINET (L.) - Deux cas de lipomatose symétrique. Bull. Soc. méd. HôP. Paris, I9I2, 34, 204 - 2IO .

4I - RAMOND (L.) - Tumeurs sous-cutanées multiples - Presse méd., I940, 48, (I), 9I - 92 .

42 - RIBEIRO (E.) - Lipomatose symétrique et maladie de REcklinghausen - Presse méd., I956, 64, 760.

43 - ROCHEGUDE (J.) - Les troubles nerveux de la lipomatose symétrique. - Thèse Lyon, I938 .

44 - ROUSSEL (P.) - Le lipome d'origine tuberculeux - Thèse Lyon, I906 .

45 - SICARD (J.A.) et ROUSSY - Deux cas d'Adipose douloureuse, suite d'ovariotomie - Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, I903, 20, (3), I068 - I073 .

46 - SICARD (J.A.) et BERKOVITSCH - Adipose douloureuse par insuffisance ovarienne - Bull. Soc.méd. Hôp. Paris, I908, 25, (3), 955 - 959 .

47 - SUAREZ (G.) - Maladie de Madelung et insuffisance hypophysotha lamique - Ann.Soc. Biol. - Bogota, I954, 6, I62 - I68 .

48 - THIERS (J.) - Lipomes symétriques et lipomatose des extrêmités - Concours Médical - I932, 54, (3), 2797 - 2799 ;

REFERENCES BIOCHIMIQUES

49 - CHEVALLIER F. Schéma de l'état dynamique du cholestérol. Path. Biol. I958, 6, (I - II) - 47 - 55

50 - CLEMENT G. Mobilisation et transport des graisses de réserve. Presse méd. , I959, 5, I442 - I443 .

5I - CLEMENT G. Acquisitions récentes dans le domaine de la digestion et la résorption des graisses. - Path. Biol. - I958, 6, (II - I2) 93I - 945 .

52 - CLEMENT G. - CLEMENT J. et DREVET M.
Sur le mécanisme chimique de l'hydrolyse enzymatique des huiles et des graisses naturelles. - Etudes des constituants lipidiques du contenu intestinal du rat après administration d'huiles ou de graisses dument saturées .
Bull. Soc. Chim. Biol., I955, 37, 857-865.

53 - FAVARGER P. La synthèse des acides gras dans le tissu adipeux - Ex. Ann. Bioch. Med., I955, I7, 57-79 .

54 - FAVARGER P. La synthése des graisses chez l'animal intact . - Path. Biol. I958, 6, (I3-I4) I02I - I032 .

55 - LE BRETON E. et PANTALEON J.
Récentes acquisitions sur la Lécithase et la Cholestérolase sérique et pancréatique. Ex. Ann. Bioch. Méd. , I947, 7 III -

56 - LYNEN F. Cycle des acides gras.
Ex. Ann. Bioch. Méd. , I954, I6, 3I - 6I

57 - MACHEBOEUF M. Les lipides et les substances lipidiques du sérum sanguin . Les cénapses lipido-protéiques. - Ex. Ann. Bioch. Méd. I938, I, 220 .

58 - PERIN M. Le rôle des hormones dans le métabolisme lipidique.
Path. Biol. , I957, 5, (I4), 52I - 528 ;

59 - POLONOVSKI J. Biochimie du tissu adipeux.
Path. Biol. , I957, 5, (I4), 495 - 505 .

60 - THIAVILLE-DUBOST S. et WOLFF R.
Le métabolisme du cholestérol et des acides gras dans les coupes de foie de rat à l'aide de l'acétate marqué.
Path. Biol. , I960 , 8, (5-6), 449 - 458)

6I - VAN de VELDE J. et DE SMET J.
Le rôle des hormones dans le métabomisme des lipides.
Ex. Ann. Bioch. Méd. , I95I, I3, ,227 -

62 - WALTER H. et NEPVEUX F.
Contribution à l'étude du métabolisme des lipides.
Presse Méd., I958, 66, 85I - 852 .